

ÜBER DAS BENCE - JONES - PLASMOZYTOM

Dietrich Mensing

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegl

ÜBER DAS BENCE-JONES-PLASMOZYTOM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dietrich Mensing
aus Bad Wildungen

München 1970



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Referent: Priv. Doz. Dr. M. Knedel

Koreferent: Prof. Dr. H. Schwiegk

Dekan: Prof. Dr. E. Kraft

Tag der mündlichen Prüfung: 8.6.1971

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2. ALLGEMEINER TEIL	3
2.1 Physikochemisches Verhalten der Bence-Jones Proteine	3
2.1.1 Fällbarkeit der Bence-Jones Proteine	3
2.1.2 Verhalten in der Ultrazentrifuge	6
2.1.3 Verhalten in der Papierelektrophorese	9
2.1.4 Verhalten in der Stärkegelelektrophorese	11
2.2 Immunochemisches Verhalten	13
2.2.1 Immunelektrophoretisches Verhalten der Bence-Jones-Proteine	13
2.2.2 Antigenetisches Verhalten der Bence-Jones Proteine	16
2.3 Struktur der Bence-Jones Proteine	23
2.4 Stoffwechsel der Bence-Jones Proteine	41
2.4.1 Synthese	41
2.4.2 Umsatz, Abbau und Ausscheidung	47
2.5 Ätiologie des Plasmozytoms	50
3. SPEZIELLER TEIL	53
3.1 Fremduntersuchungen	53
3.2 Eigene Untersuchungsergebnisse	88
3.2.1 Untersuchungsgut	88
3.2.2 Methodik	88
3.2.2.1 Gesamteiweiß	88
3.2.2.2 Einengung des Untersuchungsmaterials	89
3.2.2.3 Papierelektrophorese	90
3.2.2.4 Immunelektrophorese	90
3.2.2.5 Präparative Elektrophorese mit Kartonpapier als Trägermaterial	90

	Seite
3.2.2.6 Ultrazentrifuge	91
3.2.2.7 Bence-Jones-Kochprobe	91
3.2.2.8 Quantitative Bestimmung der Immunglobuline	92
3.3 Ergebnisse	94
3.3.1 Klinische Befunde	94
3.3.2 Röntgenologische Befunde	95
3.3.3 Klinisch-chemische Befunde	96
3.3.3.1 Hämatologische Befunde	96
3.3.3.2 Nierenfunktion	97
3.3.3.3 Blutkörperchensenkungs- geschwindigkeit	98
3.3.3.4 Gesamteiweiß	99
3.3.3.5 Papierelektrophorese	99
3.3.3.6 Immunelektrophorese	101
3.3.3.7 Bence-Jones-Kochprobe	102
3.3.3.8 Ultrazentrifuge	103
3.3.4 Histologische Befunde	103
3.3.5 Therapie und Verlauf	104
3.4 Diskussion	110
4. ZUSAMMENFASSUNG	122
5. LITERATURVERZEICHNIS	124

Lebenslauf

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Unter den Hämoblastosen läßt sich eine Gruppe von Krankheitsbildern dadurch abgrenzen, daß bei ihnen eine Störung der Synthese eines - in sehr seltenen Fällen zweier - Immunglobuline vorliegt. Dabei handelt es sich meistens um eine Erkrankung des Lympho-plasmo-retikulären-Systems. Nach dem Typ des "fehl"-gebildeten Immunglobulins unterscheidet man IgG-, IgA-, IgM-, IgD- und IgE-Paraproteinämien, wobei unter dem Begriff 'Paraprotein' ein strukturell abnormes, funktionell inertes Protein aus der Reihe der Immunglobuline verstanden wird. Ob es sich bei diesen Proteinen wirklich um Paraproteine in diesem Sinne handelt, kann bisher noch nicht entschieden werden. Die frühere Einteilung der Paraproteinämien nach ihrer elektrophoretischen Beweglichkeit ist überholt. Für die Krankheitsbilder Plasmozytom, Morbus Waldenström und chronische Kälteagglutininkrankheit ist Auftreten eines Paraproteins - abgesehen von seltenen Ausnahmen - obligat. Fakultativ kommt es auch bei vielen anderen Hämoblastosen, z.B. bei chronischer Lymphadenose und beim M. Hodgkin vor. Isoliert oder als zusätzliche Abnormität können bei einigen der genannten Krankheitsbilder auch sogenannte mikromolekulare Paraproteine im Serum und/oder im Urin auftreten. Dabei handelt es sich um Teile des Immunglobulinmoleküls, entweder um L-Ketten (Bence-Jones-Protein) oder um Teile der H-Ketten beim Heavy-Chain-Disease. Unter einem Bence-Jones-Plasmozytom verstehen wir eine Plasmozytomerkrankung, bei der isoliert im Serum und/oder Urin ein BJ-Protein auftritt.

Die Plasmozytomkrankheit weist eine durch zahlreiche typische Einzelbefunde umrissene Symptomatik auf, worauf SNAPPER (210), diGUGLIELMO (77), BoECKER und KNEDEL (25) u.a. hingewiesen haben.

Die Diagnose eines Plasmozytoms oder einer mit Paraproteinämie einhergehenden Erkrankung wird durch den Nachweis eines, in sehr seltenen Fällen zweier, schmalbasiger Gradienten (60) in der Papierelektrophorese, einer "Rekordsenkung" und einer Hyperproteinämie erleichtert. Gesichert wird sie durch den immunoelektrophoretischen Nachweis einer abnormen IgG-, IgA-, IgD- oder IgE-Linie. Schwierigkeiten bereitet jedoch die Diagnose eines B-J-Plasmozytoms, bei welchem die genannten Leitsymptome fehlen und eine Abnormität der Immunglobulin-Linien nicht vorliegt. Anfängliche Fehldiagnosen sind deshalb nicht selten. Anhand von 15 eigenen und durch Analyse der in der Literatur beschriebenen Fälle (83, 239, 147, 241, 197, 196, 210, 110, 185, 228, 78, 94, 194, 91, 233, 216, 172, 28, 82, 201, 202, 236, 220, 98, 115, 2, 68, 81, 242, 32, 159, 188, 124, 149, 243) sollen die Charakteristika der Merkmale und die Leitsymptome dieser Erkrankung ausführlich dargelegt werden.

In der Arbeit sollte insbesondere untersucht werden, ob Unterschiede zwischen dem B-J-Plasmozytom und dem typischen Plasmozytom hinsichtlich der

klinischen Symptomatik und Organmanifestation,
der biochemischen Befunde,
dem Verlauf und der Prognose,
den histologischen Befunden,
der Ansprechbarkeit auf zytostatische Behandlung
und der Verminderung der Immunglobuline

bestehen.

Einleitend wird auf die Eigenschaften und die Beschaffenheit der B-J-Proteine, ihr physikochemisches Verhalten, ihr immunochemisches Verhalten, ihre Struktur und den Stoffwechsel der B-J-Proteine eingegangen.

Abkürzungen:

B-J = Bence-Jones

Ig = Immunglobulin

2. ALLGEMEINER TEIL

2.1 Physikochemisches Verhalten der B-J-Proteine

2.1. Fällbarkeit der B-J-Proteine

B-J-Proteine sind fällbar in Alkohol, Sulfosalicylsäure, Salpetersäure in der Kälte und in Ammoniumsulfat (197). Das letztere Verfahren wird bei 40 - 60 %iger Ammoniumsulfatsättigung und pH 5 auch zur Reinigung der B-J-Proteine benutzt (179, 183). MAGNUS-LEVY (117, 119) beschrieb als Erster die Auskristallisation eines B-J-Proteins. Andere Autoren beobachteten spontane Auskristallisation, Auskristallisation nach Ammoniumsulfatfällung oder bei verlängerter Dialyse gegen kaltes, destilliertes Wasser (184, 210, 179). Eine charakteristische Eigenschaft des B-J-Proteins ist die reversible Hitze-fällung, d.h. Ausfällung beim Erhitzen auf 40 - 65°C und Wiederauflösung beim Sieden. Diese Eigenschaft wird auch zu diagnostischen Zwecken verwendet. Sie wurde zum ersten Mal von HENRY BENICE-JONES (17) beschrieben.

Die Häufigkeit der B-J-Proteinurie bei Myelompatienten wird in der Literatur - bei Verwendung verschiedener Methoden - unterschiedlich angegeben: 25 - 60 %. (158, 91, 210, 239, 227, 130, 159). Sicher ist, daß negative B-J-Kochproben bei elektrophoretisch und immunoelektrophoretisch gesicherten B-J-Proteinurien vorkommen (200, 130, eigene Beobachtungen). Außerdem gibt es B-J-Proteine, die sich bei höherer Temperatur nicht wieder auflösen. Somit ist für den positiven B-J-Protein-Nachweis nur die relativ niedrige Koagulationsschwelle, nicht aber die Wiederauflösung bei höherer Temperatur, maßgebend (189, 164).

Bei einer Untersuchung über die optimalen Bedingungen der Hitzefällung von B-J-Proteinen stellt PITMAN (17) eine starke Abhängigkeit vom pH, der Ionenstärke und der Elektrolytzusammensetzung, eine geringere von der Proteinkonzentration der Lösung fest.

Er schlägt eine vereinfachte Probe für die Routinediagnostik vor: zu 4 ml Urin wird 1 ml 2M Azetatpuffer von pH 4 zugesetzt und das Gemisch 15 Minuten bei 56°C inkubiert. Das Auftreten einer Präzipitation wird als positiv gewertet. Danach wird bei 10°C im Wasserbad untersucht, ob sich das Präzipitat im Urin wieder löst. Unter diesen Bedingungen war die Kochprobe bei allen 17 untersuchten Fällen positiv. Bei den Versuchen über die pH-Abhängigkeit findet er zwei verschiedene pH-Präzipitationskurven α und β , nach denen er die B-J-Proteine in die Gruppen A und B einteilt.

Die Gruppe B zeigt eine symmetrische Kurve mit einem Maximum zwischen pH 4,6 und 5,2. Über pH 6,5 präzipitierte keines der B-J-Proteine mehr. Antigenetisch gehörten diese B-J-Proteine zur Gruppe B nach KORNGOLD (102). Die B-J-Proteine der Gruppe A nach KORNGOLD (102) zeigten eine asymmetrische Präzipitationskurve. Der Gipfel dieser Kurve war viel breiter, und die Präzipitation fand bis weit in den alkalischen Bereich hin statt. Entsprechende Befunde wurden auch von SOLOMON (216) erhoben. Unter pH 4 nimmt die Sedimentationskonstante ab und es erscheinen mehrere elektrophoretisch trennbare Komponenten, was auf eine Dissoziation zurückzuführen ist.

Die Hitzefällung soll durch Aggregation der Moleküle zustande kommen. Die Aggregation selbst beruht auf einer Abnahme der elektrostatischen Ladung aufgrund von intramolekularen Veränderungen. EDELMAN (49) stellte bei spektrofluorometrischen Untersuchungen an B-J-Proteinen gleichfalls Veränderungen der Konfiguration beim Erhitzen auf 56°C fest.

Bei einer späteren Untersuchung (70) unter Anwendung der Polarisation der Fluoreszenz und mit Hilfe der Bindung eines fluoreszierenden Farbstoffs kommen GALLY und EDELMAN zu dem Ergebnis, daß im thermisch denaturierten Zustand "buried" intramolekulare, nicht kovalente Bindungen freiwerden, die im nativen Zustand die Konformation mit aufrechterhalten. Die dabei entstehenden Aminosäureseitenketten ohne Bindungen richten sich nach außen, um mit den Seitenketten anderer B-J-Protein-Moleküle zu reagieren.

NEET und PUTNAM (142) finden bei Untersuchung von 15 B-J-Proteinen mit der Ultrazentrifuge, daß 12 beim Erhitzen bei neutralem pH präzipitieren und dabei eine langsam sedimentierende Komponente auftritt. Bei 3 B-J-Proteinen (2 Lambda, 1 Kappa) erscheinen jedoch bei 59°C neben den ursprünglichen 3,5 S Komponenten Polymere mit S20W 8-11 (4-6 Einheiten der 3,5 S Komponente). Ihre maximale Konzentration tritt bei 65 - 70°C auf, bei 90°C ist sie nicht mehr nachweisbar. Die Polymere dieser B-J-Proteine sind viel kleiner als bei den anderen 12 B-J-Proteinen, was evtl. ihre Löslichkeit erklärt. Die Sedimentationskonstante der ursprünglichen 3,5 S Komponente nimmt ab 65°C kontinuierlich ab und beträgt bei 100°C 2,5 S. Diese Verschiebung beruht nicht auf einer Dissoziation, sondern auf einer Entfaltung des Moleküls; sie soll nach Meinung der Autoren für die Depolymerisation der hochpolymeren Teilchen in der Lösung und damit für die Wiederauflösung des Präzipitats beim Kochen verantwortlich sein.

Es scheint wichtig zu erwähnen, daß dies mit der Ultrazentrifuge nur an den löslichen Polymeren möglich waren.

Durch Zusätze von Äthanol, Harnstoff, Dodecylsulfat und sulfhydrylblockierenden Substanzen konnte gezeigt werden, daß vorwiegend nicht kovalente Bindungen eine Rolle bei den thermischen Veränderungen der B-J-Proteine spielen.

Das Verhalten der Hitzefällung, Wiederauflösung bei höheren Temperaturen und der Fällung beim Wiederabkühlen ist nicht spezifisch für B-J-Proteine. Es tritt im gleichen Temperaturbereich beim Transferrin ($4-5^{\circ}\text{C}$ höher) auf; der Temperaturbereich für andere Proteine liegt bedeutend höher (22). Dadurch wird aber der Wert der B-J-Kochprobe nicht gemindert, da eine starke Transferrinausscheidung gewöhnlich nur bei einer eiweißverlierenden Nephropathie gemeinsam mit starker Albuminurie auftritt.

2.1.2 Verhalten in der Ultrazentrifuge

Die Sedimentationskonstanten der B-J-Proteine variieren zwischen 2,0 und 4,0 S (184, 54, 194, 75, 113). In einer Zusammenfassung der sedimentationsanalytischen Untersuchungen an B-J-Proteinen stellt PUTNAM (184) fest, daß etwa die Hälfte der in der Literatur angegebenen Sedimentationskonstanten einen Wert von 3,4 S zeigen, was einem Molekulargewicht von 44 000 und einem Dimer zweier L-Ketten entspricht. LOHSS (112) findet in einer Zusammenstellung der Literatur über 50 % der Sedimentationskonstanten im Bereich von 3 - 3,5 S. Abgesehen von der Variabilität der Sedimentationskonstanten verschiedener B-J-Proteine ist im Einzelfall das B-J-Protein in der Ultrazentrifuge meistens ziemlich homogen (184, 234). BERNIER (22) zeigte in einer Untersuchung über die Polymerisation, den Polymorphismus von B-J-Proteinen und über Verunreinigungen in B-J-Proteinen, daß

Monomerisation - kenntlich an einer Erniedrigung der Sedimentationskonstanten ($S_{20W} = 1,8 - 3,0 \text{ S}$) - viel häufiger beim Typ 1 (Kappa) der B-J-Proteine auftritt als beim Typ 2 (Lambda). Die Sedimentationskonstanten der B-J-Proteine vom Typ 1 zeigten eine kurvenförmige Konzentrationsabhängigkeit, während die des Typs 2 unabhängig von der B-J-Protein-Konzentration waren. Daraus schloß BERNIER, daß die Monomeren des Typs 2 kovalent miteinander verbunden sind, nicht aber die des Typs 1. Die Monomere und Dimere sind chemisch und antigenetisch identisch (70). BERNIER (22) fand eine Variante des Monomers von $S_{20W} 2,6$, eine Polymere von $5,5 \text{ S}$ und eine Variante des Dimers von $3,0 \text{ S}$. Bei 2 B-J-Proteinen wurden die Molekulargewichte aus der Aminosäurenanalyse berechnet. Die Werte stimmten mit den mit der Ultrazentrifuge ermittelten Werten überein.

KORNGOLD und LIPARI (103) fanden bei einer Untersuchung über die antigenetische Verwandtschaft der B-J-Proteine zu normalen Gamma-Globulinen und Myelomproteinen, daß alle B-J-Proteine der Gruppe A (II) eine Sedimentationskonstante von annähernd $3,4 \text{ S}$ besitzen, während die B-J-Proteine der Gruppe B in 2 Gruppen entsprechend dem Monomer und Dimer einzuteilen sind. Im Serum wird mit der Ultrazentrifuge auch bei Vorliegen einer B-J-Paraproteinämie fast nie ein B-J-Protein nachgewiesen, da diese Komponente meist mit der A-Komponente erfaßt wird. Die $6,6 \text{ S (G)}$ Komponente ist bei Fällen mit isolierten B-J-Proteinämien meist erniedrigt.

WILLIAMS (235) beschreibt im Urin eines Patienten mit B-J-Proteinurie eine zusätzliche Komponente mit der Sedimentationskonstanten von $1,8 \text{ S}$, die sich antigenetisch und beim peptide mapping unvollständig gegenüber dem B-J-Protein des Patienten erwies und dem c-terminalen Teil des B-J-Proteins entsprach.

Ebenso entdeckte BERGGARD (18) eine niedermolekulare Komponente von 11 000 - 120 000 MG, die dem invariablen Teil der Lambda B-J-Proteine identisch war. SOLOMON (215) fand bei 46 Patienten mit B-J-Proteinurie 16mal zusätzliche niedermolekulare Komponenten, denen einige Antigendeterminanten der B-J-Proteine der Patienten fehlten. In einigen Fällen waren sie dem variablen Teil des B-J-Proteins ähnlich. Nach seiner Meinung soll es sich um unabhängig vom B-J-Protein unvollständig synthetisierte Komponenten oder um Abbauprodukte der B-J-Proteine handeln. Bei der Gelfiltration von B-J-Proteinen konnten CIOLI und BAGLIONI (34) 9mal "B-J-Protein-Untereinheiten" feststellen, die dem variablen Teil der B-J-Proteine beim peptide mapping entsprachen. Sie vermuten, daß es sich um eine asynchrone Synthese von "B-J-Protein-Untereinheiten" handelt. Nach ihrer Meinung ist die Entstehung als B-J-Protein-Abbauprodukte unwahrscheinlich, da dann auch die invariablen Teile der B-J-Proteine im Urin zu finden sein müßten.

Wie später näher erläutert werden wird, bestehen die B-J-Proteine und L-Ketten der Immunglobuline in nicht dissoziierenden, wässrigen Lösungen aus Monomeren oder Dimeren aus 2 L-Ketten mit einem Molekulargewicht von je 20 000 - 25 000 (69). Dabei können die 2 identischen L-Ketten durch nicht kovalente Bindungen (dissoziabile Dimere) oder durch kovalente Disulfidbindungen (stabile Dimere) am Carboxylende aneinandergelagert sein (47). Einige Typ II B-J-Proteine treten nur als stabile Dimere auf. (69). Die dissoziablen L-Kettendimere dissoziieren in Lösungen wie 0M Natriumstoff, Säuren (z.B. Propionsäure) oder 6M Guanidin (51) in Monomere, während die stabilen Dimere nur durch Reduktion mit Mercapthanen (Mercaptoethanol) zu Monomeren sind. Peptide mapping und das Studium der Polarisation der Fluoreszenz haben gezeigt, daß der chemische Aufbau und die Konformation der dissoziierten und stabilen Dimere gleich sind (70).

Im Serum und Urin Gesunder finden sich in geringen Mengen freie L-Ketten und Fc-Fragmente (18, 19). Die L-Ketten treten als Monomere, dissoziabile und stabile Dimere auf. Außerdem wurden im Urin kleine Mengen von niedermolekularem L-Kettenmaterial gefunden.

2.1.3 Verhalten an der Papierelektrophorese

Die elektrophoretische Mobilität des B-J-Proteins bei verschiedenen Patienten ist unterschiedlich. Sie variiert zwischen dem α_2 - und γ_2 -Bereich. Dieses Verhalten ist wahrscheinlich auf unterschiedliche isoelektrische Punkte (4,5 - 6,7) der einzelnen B-J-Proteine zurückzuführen (184, 112, 234, 82, 195). Die Beweglichkeit kann sich von der des pathologischen Gamma-Globulins desselben Patienten unterscheiden oder gleich sein (112, 184, 195). Deshalb kann man praktisch nur mit der Stärkegel- und Immunelektrophorese oder der Ultrazentrifuge sicher entscheiden, ob neben B-J-Proteinen auch höhermolekulares Paraprotein ausgeschieden wird. Es besteht keine Beziehung zwischen der elektrophoretischen Beweglichkeit oder dem isoelektrischen Punkt der B-J-Proteine und den gleichen Eigenschaften der höhermolekularen Serumparaproteine (184, 39). In einzelnen Fällen kann das B-J-Protein in der Papierelektrophorese aus mehreren Banden bestehen (112, 200). Allerdings erweisen sich viele B-J-Proteine, die in der Stärkegelelektrophorese heterogen zusammengesetzt sind, in der Papierelektrophorese und Ultrazentrifuge als homogen.

Papiererelektrophoretisch findet sich bei Patienten mit B-J-Proteinurie im Serum sehr selten eine Sonderfraktion, die auf eine B-J-Proteinämie hindeuten könnte, obwohl bei einer Ausscheidung eines B-J-Proteins stets eine B-J-Proteinämie vorliegen muß. Die häufig festgestellte α_2 - oder β -Globulinvermehrung bei Patienten mit Bence-Jones Myelom ist meistens reaktiv bedingt.

Mit dem B-J-Protein werden häufig Begleitproteine ausgeschieden. Eine der sichersten Methoden zum Nachweis einer B-J-Proteinurie ist neben der Immunelektrophorese die Papier- und Stärkegelelektrophorese. MÖRSTAD (130) untersuchte die Urine von 42 Myelompatienten elektrophoretisch und mit mehreren modifizierten Fällungsverfahren. Unter diesen Fällen fanden sich bei der Untersuchung mit der Elektrophorese 22, mit dem HCl-Präzipitationstest 11, mit dem Salzentzugstest 9, mit der Jacobson und Milnerschen Kochprobe 22 und mit dem Gageod-Haskin's Test 7 positive Resultate. Es ist erwähnenswert, daß die Jacobson und Milnersche Kochprobe auch falsch positive Resultate ergeben kann.

Das physikochemische Verhalten der B-J-Proteine bei ein- und demselben Patienten bleibt im allgemeinen während des Verlaufs gleich (9), während sich ihre Konzentration verändern kann (22, 147). PUTNAM (181) fand allerdings bei einem Patienten, daß sich die Zahl der B-J-Protein-Komponenten innerhalb von 36 Stunden von 2 auf 4 vermehrte. Dieser Veränderung war einige Tage vorher eine Röntgenbestrahlung vorausgegangen. WILLIAMS (235) beschreibt im Urin eines Patienten eine mikromolekulare Komponente, die in ihrer Antigenstruktur gegenüber dem B-J-Protein des Patienten unvollständig war. Diese Komponente verminderte sich parallel zur Besserung der Nierenfunktion unter der Behandlung und verschwand innerhalb von 12 Monaten.

2.1.4 Verhalten in der Stärkegelelektrophorese

In der Stärkegelelektrophorese hängt die Lokalisation der einzelnen Proteine nicht nur von der elektrischen Ladung, sondern auch von der Molekülgröße ab. Daher kann mit ihr ein kleinemolekulares B-J-Protein, das evtl. in der Papierelektrophorese die gleiche Beweglichkeit wie das IgG-, IgA- oder IgM-Paraprotein besitzt, stets von diesen unterschieden werden.

Die Beweglichkeit des B-J-Proteins variiert in der Stärkegelelektrophorese vom Bereich des Präalbumins bis zu dem des langsamen Gamma-Globulins (200, 216). Zahl und Beweglichkeit der Komponenten wechseln von Fall zu Fall. PUTNAM (184) fand bei 10 von 33 B-J-Proteinen im Urin mehr als eine Bande. FLYNN (64) beschreibt bei 10 von 15 gereinigten B-J-Proteinen nur eine einzige Bande. SCHEURLIN (200, 202) findet bei der Hälfte der Fälle mit Bence-Jones-Plasmozytom mehrere Komponenten im Urin. Bei 7 seiner 10 Patienten fand er im Serum eine besonders scharfe Bande zwischen Albumin und Transferrin, die die Beweglichkeit des B-J-Proteins im Urin besaß. Anzahl, Lokalisation und relative Konzentration der Komponenten waren nicht mit den Komponenten der ebenfalls heterogenen Plasmozytomglobuline identisch. Er vermutet, daß der Polymorphismus der heterogenen B-J-Proteine durch verschieden starke Polymerisation zustande kommt. BAGLIONI (11) stellte fest, daß die gereinigten amino-äthylierten B-J-Proteine meist als eine Hauptbande, welche oft von ein oder zwei schwächeren Banden begleitet wurde, wandern. Die Hauptbande entsprach in ihrer elektrophoretischen Beweglichkeit einer der 8 - 9 Banden der amino-äthylierten L-Ketten von menschlichem Gamma-Globulin.

Es konnte keine Korrelation zwischen der elektrophoretischen Beweglichkeit eines Proteins und dem immunologischen Typ oder dem "fingerprinting pattern" feststellen.

Eine weitgehende Klärung der Heterogenität der B-J-Proteine in der Stärkegelelektrophorese brachte eine Untersuchung von BERNIER und PUTNAM (22). Sie trennten 4 in 60 %igem Ammoniumsulfat gefällte B-J-Proteine durch Gelfiltration an Sephadex G-100 und nachfolgende Ionenaustauscherchromatographie an DEAE Sephadex A 50 (oder umgekehrt) in mehrere Komponenten trennen. Sie fanden in 4 verschiedenen B-J-Proteinen insgesamt folgende Komponenten: Monomer (2,0 S), Dimer (3,6 S), Monomer Variante (2,3 S), Polymer (5,5 S) und Variante des Dimers (3,0 S).

Die durch Ammoniumsulfatfällung hergestellte Fraktion enthält neben den B-J-Proteinen Albumin, Glykoproteine, Immunglobulin und Transferrin. Eine weitere Möglichkeit der Unterscheidung von heterogenen B-J-Proteinen und Verunreinigungen bietet die Stärkegelimmunelektrophorese (182).

Während die Polymer-Typ-Heterogenität in der Stärkegelelektrophorese mehrere breite und unregelmäßige Banden zeigt, ist ein anderer Typ von Heterogenität durch 2 - 5 in regelmäßigen Abständen nahe beieinanderliegende Banden charakterisiert. Untersuchungen mittels Chromatographie und der Ultrazentrifuge haben gezeigt, daß es sich nicht um Polymere handelt (6, 56). Für diesen zweiten Typ von Heterogenität werden 2 Ursachen diskutiert:

- a) Konfigurationsunterschiede, die bei identischer Primärstruktur verschiedene Nettoladungen der Moleküle bewirken und
- b) geringe Unterschiede in der Aminosäuresequenz.

2.2 Immunochemisches Verhalten

2.2.1 Immunelektrophoretisches Verhalten der B-J-Proteine

Die Einführung der Immunelektrophorese durch GRABAR und WILLIAMS (71) war ein großer Fortschritt zur Diagnose der Paraproteinämien einschließlich der B-J-Proteinämie und -urie. Die Präzipitationslinie des B-J-Proteins erscheint wegen seiner schnellen Diffusion und seines geringen Molekulargewichts zwischen Anti-körperrille und Gamma-Globulinpräzipitationslinie auf denwärts von der Auftragsstelle (216, 193, 86). Sie mündet bei Verwendung von Antihumanserum kathodisch in die IgG-Präzipitationslinie ein (86, 215). Die B-J-Präzipitationslinie ist mit Antihumanserum und mit spezifischen Anti-B-J-Seren nachweisbar, nicht dagegen mit spezifischen Anti- γ G-, Anti- γ A- und Anti- γ M-Seren, die vorher absorbiert worden sind und denen die Antikörper gegen die gemeinsamen Antigendeterminanten (L-Ketten) der Immunglobuline fehlen.

Bei Seren einiger Myelompatienten wurde immunelektrophoretisch außer einer pathologischen Deformierung der IgG-, IgA oder IgM-Präzipitationslinie eine zusätzliche feine Präzipitationslinie im elektrophoretischen β -Bereich festgestellt. Die Zugehörigkeit dieser Präzipitationslinie blieb zuerst unklar. Durch folgende Untersuchungen wurde sie als B-J-Präzipitationslinie identifiziert:

1. Verstärkung dieser Linie durch Zusatz des homologen Urinproteins zum Serum (156). Dieses Uroprotein zeigt alle Charakteristika der B-J-Proteine. Eine zweite

Präzipitationslinie kam nicht zur Darstellung (113).

2. Darstellung dieser Linie mit monospezifischem Anti-B-J-Serum.
3. Abschwächung der Linie durch Absorption des Antiserums mit B-J-Protein.
4. Reproduzierung des genannten Befundes durch Zusatz des isolierten B-J-Proteins zum Normalserum.
5. Identität dieser Linie mit der B-J-Präzipitationslinie im Urin.
6. Die erwähnte Linie kann nicht mit monospezifischen Anti- γ G-, Anti- γ A- und Anti- γ M-Seren zur Darstellung gebracht werden.

Mit monospezifischen Anti-B-J-Seren, die seit kurzem im Handel zur Verfügung stehen, ist auch die Gruppenzugehörigkeit der B-J-Proteine (Typ 1 und 2 bzw. Kappa und Lambda) festzustellen. Die pathologische B-J-Präzipitationslinie kommt jeweils nur mit einem dieser Antiseren zur Darstellung. Zur Feststellung einer B-J-Proteinämie und -urie mit der Immunelektrophorese ist oft die Verwendung mehrerer Serumverdünnungen und verschiedener Antiseren notwendig. So beschreiben ROULET et al. (103) bei einer Paraproteinämie vom Intermediärtyp, die sie zu den B-J-Proteinämien rechnen, daß die pathologische Präzipitationslinie überhaupt erst bei Verdünnung des Patientenserums mit physiologischer Kochsalzlösung zur Darstellung kam. Bei diesem Fall ist weiter auffallend, daß die pathologische Präzipitationslinie teilweise in die γ G-Präzipitationslinie einmündet und diese teilweise überkreuzt. Die verschiedenen Verdünnungen sind notwendig, um den Äquivalenzbereich des antigenen Antikörpergemisches zu erreichen.

Nicht alle Antiseren besitzen genügend Antikörper, um mit dem B-J-Protein sichtbar zu reagieren. Die B-J-Proteine sind nicht in allen Seren von Myelompatienten, die eine B-J-Proteinurie aufweisen, nachweisbar, obwohl dies theoretisch zu erwarten wäre, denn der für den immunoelektrophoretischen Nachweis erforderliche Schweregrad wird wegen der hohen renalen Clearance des B-J-Proteins häufig nicht erreicht.

Das immunoelektrophoretische Bild des Serums der Patienten mit B-J-Myelom zeigt folgende Merkmale:

- a) Abschwächung und Verkürzung der IgG-, IgA- und IgM-Präzipitationslinien. Die beiden letztgenannten können auch fehlen.
- b) Normaler Verlauf der 2 Immunglobulinpräzipitationslinien.
- c) Auftreten (nicht immer) einer pathologischen B-J-Präzipitationslinie, die der im Urin entspricht.

Diese Präzipitationslinie kommt außer mit Antihumanserum und Antiimmunglobulinserum nur noch mit spezifischen Anti-B-J-Seren (Kappa oder Lambda) zur Darstellung. Neben B-J-Protein (bis zu 90 %) sind im Urin dieser Patienten auch andere Proteine wie Albumin und Transferrin nachweisbar. Außer im Urin läßt sich das B-J-Protein auch in anderen Körperflüssigkeiten, wie z.B. Liquor und Pleuraexsudat, nachweisen (216).

2.2.2 Antigenetisches Verhalten der B-J-Proteine

Bereits 1922 stellten BAYNE-JONES und WILSON (13, 14, 15) durch Präzipitationsversuche, Komplementbindungsreaktionen und Anaphylaxieversuche in der Schultz-Daleschen Anordnung fest, daß B-J-Proteine in ihrer Antigenstruktur qualitative Unterschiede gegenüber den normalen Serumproteinen aufweisen. Die B-J-Proteine waren untereinander uneinheitlich und ließen sich in zwei antigenetische Gruppen einteilen. Diese Befunde konnten später von ROBINSON (190) sowie HEKTOEN und WELKER (85) bestätigt werden. WUHRMANN, WUNDERLY und HÄSSIG (237, 238) zeigten, daß die B-J-Proteine im Urin der Patienten von dem homologen Serummyelomprotein in der Antigenstruktur abweichen. Die mit Normalserum abgesättigten Antimyelomproteinseren zeigten keine Reaktion mit den Uroproteinen. Dasselbe wiesen RIVA et al. (189) für eine Makroglobulinämie mit B-J-Proteinurie nach.

DEUTSCH et al. (44) zeigte an zwei B-J-Proteinen mit der quantitativen Immunpräzipitation, daß sie eine partielle Antigengemeinschaft mit den normalen Serum-Gamma-Globulinen aufweisen. Sie betrachteten die B-J-Proteine als Fragmente gewisser normaler Serunglobuline. Entscheidend zur Klärung der antigenetischen Struktur der B-J-Proteine und ihrer Beziehungen zu den Myelom- und normalen Gamma-Globulinen waren die Arbeiten von KORNGOLD und LIPARI (102, 103) unter Verwendung der quantitativen Immunpräzipitationsmethode und des Ouchterlony-Doppeldiffusionstest. Sie zeigten, daß B-J-Proteine mit Anti-Gamma-Globulinseren reagieren. Somit müßten in den B-J-Proteinen Antigen-~~antigen~~ determinanten vorhanden sein, die auch im normalen Gamma-Globulin vorkommen. Antiseren gegen Myelomproteine reagierten ebenfalls mit B-J-Proteinen, was auf das Vorhandensein gemeinsamer Antigen determinanten hindeutet.

Die B-J-Proteine sind antigenetisch unvollständiger gegenüber den Serumparaproteinen als gegenüber den normalen Gamma-Globulinen. Sie enthalten Antigen-determinanten, die in dem homologen Myelomprotein, nicht aber in normalem Gamma-Globulin vorkommen.

Die B-J-Proteine wurden von den Autoren in 3 Gruppen eingeteilt, wovon 2 immer gemeinsam im Urin desselben Patienten vorkamen, und die beiden Hauptgruppen mit A und B bezeichnet. Durch Absorption von Anti-Gamma-Globulinseren mit B-J-Protein war es möglich, kreuz-reagierende Antikörper im Präzipitat zu gewinnen. Die eluierten Antikörper aus dem AG-AK-Komplex reagierten nur noch mit denjenigen Antigen-determinanten, die normales Gamma-Globulin, Myelomproteine und B-J-Proteine gemeinsam haben.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte BURTIN (29, 30) bei Untersuchungen von 24 Urin-B-J-Proteinen. Bei 6 Fällen konnte er immunologisch eine B-J-Proteinämie nachweisen. Er unterteilte die B-J-Proteine in die Gruppen I und II. Bei der Feinanalyse erwiesen sich die B-J-Proteine derselben Gruppe jedoch noch untereinander als heterogen.

CURTAIN (40) konnte Kaninchen, die gegen B-J-Proteine immuntolerant gemacht worden waren, mit den homologen Myelomproteinen immunisieren. Die gebildeten präzipitierenden Antikörper richteten sich somit gegen jene Determinanten der Myelomproteine, welche den Uroproteinen der betreffenden Patienten fehlten.

1959 faßte LOHSS (113) die Ergebnisse eigener (6 B-J-Proteine) und fremder Untersuchungen folgendermaßen zusammen:

Myeloglobuline besitzen mehrere, wenn auch meist nicht alle Determinanten der normalen Gamma-Globuline, von denen bisher 7 bekannt sind. B-J-Proteine sind mit normalen Gamma-Globulin weniger verwandt, besitzen aber mit ihm wenigstens eine gemeinsame Determinante. Während zwischen normalen Gamma-Globulinen und Myeloglobulinen im Ouchterlonytest Teilidentitätsreaktionen zustande kommen, findet man zwischen Gamma-Globulinen und B-J-Proteinen nur Kreuzreaktionen. Myeloglobuline und B-J-Proteine können eigene atypische Determinanten besitzen. Sie brauchen jedoch bei demselben Patienten nicht identisch zu sein, wie auch die Synthese der beiden Proteine unabhängig voneinander stattfindet. Die routinemäßige Diagnose einer B-J-Proteinurie mit einem einzigen Antiserum ist nicht möglich.

Folgende Erkenntnisse können aufgrund immunologischer Untersuchungen der letzten Jahre (quantitative Immunelektrophorese, Ouchterlony-Doppeldiffusionstest, Immunelektrophorese, spezifische Anti-B-J-Seren, Absorptionsversuche) als gesichert gelten:

1. Jede Klasse der normalen Immunglobuline IgA, IgG, IgM, IgD und IgE und das Gamma-Mikroglobulin lassen sich in 2 antigenetische Typen einteilen:
I = B = Kappa, II = A = Lambda.
2. Jedes Immunglobulinmolekül gehört entweder dem Typ I oder II an. Jedes normale Individuum besitzt beide Typen. Die mengenmäßige Verteilung von Typ I und II Ig-Molekülen im Normalserum verhält sich annähernd wie 2 : 1. Die Urinmikroglobuline sind ungefähr im gleichen Mengenverhältnis vorhanden.
3. Alle Moleküle eines pathologischen Immunglobulins und die B-J-Proteine besitzen jeweils nur einen Kettentyp (Kappa oder Lambda). Dabei entsprechen

- Die Typen B und A (KORNGOLD und LIFARI, 192) bzw. I und II (BURTON et al., 29) dem Kappa- und Lambda-Typ, wie die B-J-Proteintypen jetzt nach einer Vereinbarung der WHO genannt werden.
4. Die Antigendeterminanten, die für diese Typisierung verantwortlich sind, scheinen für die normalen und pathologischen Globuline die gleichen zu sein.
 5. Bei der Fragmentation der normalen und pathologischen Immunglobuline entstehen Bruchstücke (L-Kette, S-Fragment), die sich antigenetisch und physikochemisch wie die B-J-Proteine verhalten.
 6. Serumparaprotein und B-J-Protein desselben Patienten sind vom gleichen Typ. Von dieser Regel sind Ausnahmen beschrieben worden:
So fanden ENGLE und NACHMAN (54) im Serum eines Patienten ein G-Paraprotein mit Lambda-L-Kettentyp und im Urin ein Lambda- und ein Kappa-B-J-Protein. MANNIK (122) beschreibt in seiner Untersuchung zur Klassifizierung der Myelomglobuline und B-J-Proteine in die Typen I und II einen Fall, bei dem Serum- und Urinparaprotein desselben Patienten verschiedenen Typen angehörten.
 7. Die Gamma-Globuline vom Typ I und II sind über den gesamten elektrophoretischen Gamma-Bereich verteilt. Sie unterscheiden sich nicht im sedimentationsanalytischen und chromatographischen Verhalten und im Hexosegehalt.
 8. Die Invariantische Spezifität ist auf dem Teil des Moleküls lokalisiert, der die Typenspezifität trägt.

Weitere Untersuchungen an L-Ketten und B-J-Proteinen ergaben, daß diese zu den gruppenspezifischen noch

individuell-spezifische Antigen determinanten besitzen (122, 218, 212). Bei den Kappa-L-Ketten können wenigstens 10 Antigen determinanten unterschieden werden, während die Lambda-Ketten noch stärkere Individualspezifität aufweisen. Innerhalb jedes antigenetischen Haupttyps (Kappa oder Lambda) kommen Subtypen vor, wie NACHMAN et al. (139) zeigen konnten. Diese antigenetischen Unterschiede sind wahrscheinlich durch strukturelle Verschiedenheiten vorwiegend im N-terminalen Ende der L-Kette bedingt. NACHMAN et al. (139) konnten in normalen gepoolten L-Ketten keine Antigen determinanten finden, die für die Untergruppenheterogenität der B-J-Proteine verantwortlich sein könnten. Er (136) stellte fest, daß normale L-Ketten von gepooltem Gamma-Globulin Antigen determinanten enthalten, die im nativen nicht reduzierten Molekül nicht nachweisbar sind (maskierte Antigen determinanten). Außerdem fand er bei einem von zwei B-J-Proteinen Determinanten, die auf dem homologen Myelomglobulin nicht auftraten. Er hält eine Maskierung von Antigen determinanten der L-Ketten beim Einbau in das Myelomglobulin für möglich. Die Autoren (138) konnten jedoch später zeigen, daß ein mit Normalserum und normalen menschlichen Gamma-Globulin absorbiertes Anti-B-J-Serum mit dem immunisierenden B-J-Protein und dem autologen Myelomglobulin in gleicher Intensität, jedoch nicht mit dem normalen Gamma-Globulin reagierte. Aufgrund dieser Untersuchungen vermuteten sie, daß das B-J-Protein und das autologe Myelomglobulin Antigen determinanten besitzen, die im normalen Gamma-Globulin nicht vorhanden sind. Wurde das Anti-Bence-Jones-Serum mit normalen L-Ketten absorbiert, so reagierte es noch mit dem immunisierenden B-J-Protein und mit zwei B-J-Proteinen derselben immunologischen Gruppe von anderen Patienten. Dagegen reagierte es nicht mehr mit normalen L-Ketten. Dieser Befund kann also nicht auf der Individualspezifität der B-J-Proteine beruhen. Er zeigt die

antigenetische Besonderheit der B-J-Proteine.

PRENDERGAST et al. (171) fanden bei Rekombinationsversuchen von L- und H-Ketten von λ A-Myelomglobulinen:

1. Das rekombinierte Molekül ist immunologisch identisch mit dem nativen λ A-Myelomglobulin.
2. Bei der Rekombination tritt eine zusätzliche Antigen determinante auf, die bei den isolierten Bruchstücken nicht nachweisbar ist. Sie ist an die Anwesenheit von Kappa-L-Ketten von λ A- oder λ G-Myelomglobulinen und von A-H-Ketten im rekombinierten Molekül gebunden. Nach Meinung der Autoren ist diese Determinante konfigurationsspezifisch.

Die Tatsache, daß den Myelomglobulinen einerseits ein Teil der Antigen determinanten der entsprechenden normalen Immunglobuline fehlt, und sie andererseits über individualspezifische und z.T. gruppenspezifische Sonderdeterminanten verfügen, läßt 2 Erklärungen zu:

1. Bei den Myelomproteinen, Waldenström'schen Makroglobulinen und B-J-Proteinen handelt es sich um eine exzessive Vermehrung einer physiologischen, nur in geringen Mengen vorhandenen Unterfraktion.
2. Die genannten Proteine sind Paraproteine, d.h. funktionell inerte, abnorm strukturierte Eiweißkörper aus der Gruppe der Immunglobuline (4).

Es ist jedoch erwähnenswert, daß nicht für alle normalen Gamma-Globuline eine spezifische Funktion nachgewiesen werden konnte (funktionell inert ?) und daß einige Untersucher auch für Myelomproteine und Makroglobuline einige antikörperähnliche Funktionen gefunden haben (s.n.Seite).

Die Auffassung, daß die Myelomproteine mit einer elektrophoretisch einheitlichen Unterfraktion der normalen Gamma-Globuline identisch sind, wurde bereits 1955 von SMITH et al. (208) vertreten, nachdem sie 4 Myelomproteine physikochemisch, immunochemisch und immunologisch untersucht hatten. Bei den Myelomproteinen handelt es sich nach Auffassung der Autoren lediglich um eine exzessive Vermehrung einer normalen Gamma-Globulin-Subfraktion. Deshalb erscheint ihre Antigenstruktur gegenüber der Gesamtheit der normalen Gamma-Globuline unvollständig. Zu demselben Ergebnis kamen DEUTSCH et al. (43). Sie fanden, daß elektrophoretisch getrennte normale Gamma-Globuline verschiedene Komponenten enthalten, von denen eine - wenn sie allein vorhanden ist - alle Antikörper gegen ein entsprechendes Myeloglobulin präzipitiert. CURTAIN (40) immunisierte mit normalen Plasmaproteinen immuntolerant gemachte Kaninchen mit Myelomseren. Er konnte keine Antikörperbildung beobachten.

Die oben erwähnten Befunde blieben jedoch nicht ohne Widerspruch. So konnten KORNGOLD und LIPARI (102) mit dem Doppeldiffusionstest von Ouchterlony zeigen, daß die Gamma-Globuline trotz ihrer unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld antigenanalytisch einheitlich sind, und daß die Antiseren gegen Myelomproteine spezifische Antikörper gegen die homologen Antigene besitzen. KUNILLA (106) und SELIGMAN (213) untersuchten mit der quantitativen Präzipitationstechnik und Antiseren, die stufenweise mit zunehmenden Mengen von normalem Gamma-Globulin abgesättigt wurden. Bei der überwiegenden Zahl der Fälle verschwand bei der Absorption die spezifische Reaktivität. Bei einigen wenigen Antiseren fand sich jedoch nur eine kleine oder keine Verminderung.

Einen Hinweis, daß es sich wenigstens bei den B-J-Proteinen wahrscheinlich nicht um abnorme Proteine handelt, geben Untersuchungen der Aminosäuresequenz. Sie zeigen, daß ein großer Teil der Sequenz übereinstimmt und die Variationen auf bestimmte gleiche Teile des Moleküls beschränkt sind (s.u.).

2.3 Struktur der Bence-Jones-Proteine

Zur Analyse der Struktur der Immunglobuline eignen sich dank ihrer Homogenität besonders Myelomglobuline und B-J-Proteine. Dazu wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Aminosäurenendgruppenbestimmung.
2. Zerlegung der Immunglobuline in Untereinheiten und deren Rekombination.
3. Peptide mapping der tryptischen Spaltprodukte.
4. Quantitative Aminosäurenbestimmung und Festlegung der Aminosäuresequenz.

Die ersten Aminosäurenendgruppenbestimmungen von PUTNAM et al. (173) am N-terminalen Ende der B-J-Proteine mit der Sanger-Methode ergaben für die antigene Gruppe B Asparaginsäure. Bei der Gruppe A war bei 5 B-J-Proteinen mit derselben Methode keine N-terminale Aminosäure zu bestimmen; andere B-J-Proteine der gleichen Gruppe besaßen jedoch Isoleucin, Threonin und Tyrosin als Endgruppe. Die Menge der Aminosäuren bewegte sich zwischen 1 bis 2 Mol/Mol B-J-Protein. Andere Untersucher fanden für die Gruppe A Valin, Leucin und Glutaminsäure. Im allgemeinen wiesen die Untersuchungen auf 1 bis 2 Polypeptidketten pro Molekül B-J-Protein hin.

Heute kann als gesichert gelten, daß die N-terminale Aminosäure der B-J-Proteine vom Kappa-Typ Asparagin- oder Glutaminsäure ist; die C-terminale Aminosäure Cystein (129, 52, 221, 88, 223, 90). Beim Lambda-Typ ist die N-terminale Aminosäure entweder nicht zu bestimmen oder variiert stark (174). Am C-terminalen Ende befindet sich Serin und als vorletzte Aminosäure Cystein (129). Nach Untersuchungen von MILSTEIN (129) ergeben sich für das C-terminale Ende folgende Strukturen:

Typ I:

Stabiles Monomer: -Lys.Ser.Phe.AspNH₂Arg.Gly.Glu.Cys
|
Cys

Stabiles Dimer : -Lys.Ser.Phe.AspNH₂Arg.Gly.Glu.Cys
|
-Lys.Ser.Phe.AspNH₂Arg.Gly.Glu.Cys

Gamma-Globulin : -Lys.Ser.Phe.AspNH₂Arg.Gly.Glu.Cys
|
H-Kette

Typ II:

Stabiles Monomer: -Lys.Thr.Val.Ala.Pro.Thr.Glu.Cys.Ser
|
Cys

Stabiles Dimer : -Lys.Thr.Val.Ala.Pro.Thr.Glu.Cys.Ser
|
-Lys.Thr.Val.Ala.Pro.Thr.Glu.Cys.Ser

Gamma-Globulin : -Lys.Thr.Val.Ala.Pro.Thr.Glu.Cys.Ser
|
H-Kette

Zur Zerlegung der Immunglobuline in Bruchstücke werden zwei Methoden angewandt:

1. Reduktion von Disulfidbrücken.
2. Enzymatische Spaltung mit Papain und Pepsin (Abb. 1).

Zunächst verwendete EDELMAN (48) zur Reduktion der Immunglobuline Merkaptoäthanol in Anwesenheit von 6M Harnstoff, der eine Aggregation der Spaltprodukte verhindern sollte. Danach alkylierte er die entstandenen Bruchstücke. Diese waren in wässrigen Lösungen unlöslich und lösten sich nur in Harnstoff, Guanidin-HCl oder 50 %iger Essigsäure. Es entstanden aus 7 S-Gamma-Globulin Bruchstücke vom Molekulargewicht 48 000, aus Makroglobulinen Bruchstücke vom Molekulargewicht 41 000. Diese waren durch Denaturierung immunologisch nicht mehr aktiv. FLEISCHMANN et al. (62) entwickelten deshalb eine Methode der Reduktion und Alkylierung in Abwesenheit von Harnstoff. Dabei entstehen in wässriger Lösung Polypeptidketten vom Molekulargewicht 40 000 (L-Ketten-Dimer = Light Chain) und vom Molekulargewicht 50 - 70 000 (H-Ketten = Heavy Chain). Bei der Papainhydrolyse (PORTER, 166) werden 3 Bruchstücke freigesetzt: 2 univalente antikörperbindende Fab-Fragmente mit einem Molekulargewicht von je 50 000 und bei Dialyse gegen Wasser das kristallisierende Fc-Fragment mit einem Molekulargewicht von ca. 70 000. Es enthält die zentrale Disulfidbindung, die die H-Ketten verbindet. Durch weitere Reduktion und Alkylierung des Fab-Fragments wird eine L-Kette und das sogenannte Fd-Fragment frei. EDELMAN (48) bestätigte diese Untersuchungen über die Papainhydrolyse. Er nannte die Bruchstücke nach der elektrophoretischen Beweglichkeit S = sbw (=Fab) und F = Fast (=Fc).

Hydrolyse mit Pepsin (144) ergibt ein Bruchstück $F(ab)_2$ vom Molekulargewicht 106 000, das als bivalenter Antikörper auftritt. Außerdem entstehen kleinere Peptide. Nachfolgende Behandlung des 106 000 Bruchstückes mit reduzierenden Agentien halbiert das Molekulargewicht und setzt 2 univalente Fragmente Fab frei, die durch Spaltung der Disulfidbrücke, die die beiden H-Ketten verbindet, entstehen.

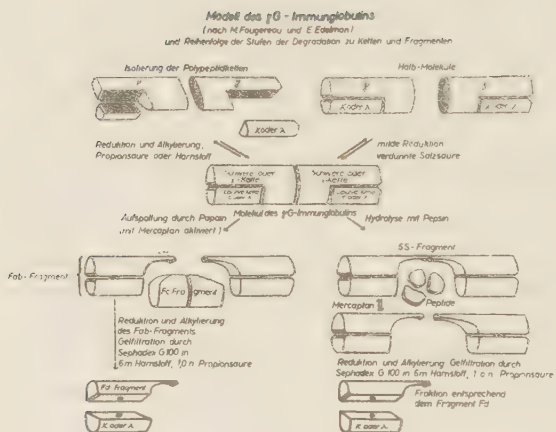


Abbildung 1.

Diese Fragmente bestehen aus einer L-Kette und einem dem Fd-Fragment ähnlichen Teil der H-Kette.

Ergebnisse der Untersuchungen an Spaltprodukten der Immunoglobuline:

Die IgG-, IgA-, IgM-, IgD- und IgE-Globuline bestehen aus 4 Polypeptidketten, die durch Disulfidbindungen und nicht kovalente Bindungen miteinander verbunden sind. Sie bestehen aus je 2 L-Ketten vom Molekulargewicht 20 000 und 2 H-Ketten vom Molekulargewicht 50 - 70 000 (48, 49, 58). Bei der Reduktion und Alkylierung in Anwesenheit von Harnstoff werden 5 Disulfidbindungen gespalten: je eine zwischen L- und H-Kette und 3 zwischen den beiden H-Ketten (167). Die Determinanten der L-Ketten sind verantwortlich für die Kreuzreaktionen der verschiedenen Immunglobuline (IgG, IgA, IgM). Innerhalb der L-Ketten gibt es 2 Antigentypen: Kappa und Lambda (I und II, B und A). Somit stehen zum Aufbau der normalen Immunoglobuline und der entsprechenden pathologischen Proteine 10 verschiedene Strukturelemente zur Verfügung, die sich zu folgenden Molekülformeln kombinieren:



Die IgM-Moleküle bestehen aus 5 der genannten 4-Ketten-Untereinheiten, die durch weitere Disulfidbindungen miteinander verbunden sind. Beide antigenetischen Typen der L-Ketten kommen im normalen Gamma-Globulin im Verhältnis 2 : 1 vor (167, 76). Jedes Gamma-Globulin-Molekül enthält 2 antigenetisch identische L-Ketten. Bei den γ -G-Paraproteinämien beträgt das Verhältnis 2/1, bei den γ -A-Paraproteinämien 1/1 und bei den γ -M-Paraproteinämien 4/1 (79). L-Ketten oder S-Fragmente von individuellen Myelomproteinen besitzen entweder nur Typ I- oder Typ II-Determinanten.

Molekulargewichtsbestimmungen aus der Aminosäurenanalyse bestätigen den Aufbau aus 2 L-Ketten und 2 H-Ketten (49). Die Antikörperbindungskapazität für Typ I (oder II) L-Ketten-Antikörper ist gleich für die gleiche Anzahl intakter 7S-Gamma-Globuline, 6,6 S Untereinheiten der Makroglobuline und die doppelte Anzahl von S-Fragmenten (58). Die Klassen der Immunglobuline unterscheiden sich in H-Ketten der Moleküle (spezifische Antigendeterminanten, Gehalt an Hexose, Kapazität zur Polymerisation, 58). Nur die H-Ketten besitzen Kohlehydrate (167, 76).

Die B-J-Proteine bestehen aus 2 L-Ketten. Isolierte L-Ketten bilden in wässrigen Lösungen Dimere mit gleichem Molekulargewicht wie die B-J-Proteine (49). Reduzierte und alkylierte L-Ketten von Myelomglobulinen und ähnlich behandelte B-J-Proteine desselben Patienten haben gleiche elektrophoretische Beweglichkeit und Anzahl von Banden in der Stärkegelelektrophorese (49, 76).

L-Ketten normaler und pathologischer Gamma-Globuline zeigen reversible Hitzefällung sowie gleiches spektrofluorometrisches und chromatographisches Verhalten wie die B-J-Proteine (49). Quantitative Aminosäureanalysen von L-Ketten der Myelomglobuline und der homologen B-J-Proteine ergeben gleiche Werte (74).

Jede L-Kette besitzt eine einzige reaktive Sulfhydrylgruppe, die blockiert wird, wenn die L-Ketten stabile Dimere bilden (70). Die B-J-Proteine wie auch die isolierten L-Ketten besitzen keine Kohlehydrate. Bei den Kohlehydraten, die in ammoniumsulfatgefällten B-J-Proteinpräparationen gefunden wurden, handelt es sich um Verunreinigungen (36).

L-Ketten von normalen Gamma-Globulinen ergeben in der Stärkegelelektrophorese eine diffuse Zone (50). Normale isolierte Kappa- bzw. Lambda-Ketten zeigen die gleiche Heterogenität (37). Dagegen ergeben L-Ketten von spezifischen isolierten Antikörpern eine geringe Zahl schmalerer Banden (50). L-Ketten von Antikörpern verschiedener Spezifität ergeben verschiedene Bilder in der Stärkegelelektrophorese. L-Ketten von homogenen Myelomglobulinen zeigen relativ scharfe Banden. Diese liegen innerhalb des diffusen Mobilitätsbereichs der L-Ketten von normalen Gamma-Globulinen. Das Bild ist von Fall zu Fall verschieden (50).

Das S-Fragment besteht aus einer L-Kette, die durch eine Disulfidbindung an einen Teil der H-Kette gebunden ist. Die L-Ketten sind dem S-Fragment in ihrer Antigenstruktur nahe verwandt, jedoch unvollständig (148). Bei partieller Reduktion von gereinigten S-Fragmenten (Fab-Fragment) werden 2 Bruchstücke frei. Eines verhält sich antigenetisch und im chemischen Aufbau (peptide map) wie die L-Ketten (148, 167). Die tryptischen Peptide des anderen Bruchstückes (Fd-Fragment) sind in den peptide maps der homologen H-Ketten vorhanden (65).

Fab-Fragmente rekombinierter Immunglobuline, deren H- und L-Ketten verschieden markiert worden sind, bestehen aus einem Teil der H-Kette und aus einer L-Kette (69, 65). Das Fc-Fragment besteht aus dem restlichen Teil der H-Kette (148).

Bei der Pepsinhydrolyse entsteht ein 5 S-Fragment, das zwei Fab-Fragmenten entspricht (65). Das kann durch den Vergleich der tryptischen Peptide der beiden Fragmente gezeigt werden. Das Fab-Fragment besitzt eine univalente Antikörperbindungsstelle (50). Das Fc-Fragment wird durch Pepsin in kleinere Peptide zerlegt.

Die individuelle antigenetische Spezifität ist auf der N-terminalen Hälfte (variabler Anteil) der L-Kette und auf dem Fd-Fragment der H-Kette lokalisiert (105, 73). Diese Anteile sind für die große Variabilität der Myelomproteine verantwortlich. Das konnte durch Vergleich der tryptischen Peptide und Analyse der Aminosäuresequenz (s.u.) für die L-Ketten bestätigt werden. Diese Bereiche enthalten auch die Antikörperbindungsstelle. Aus der Kristallisation der Fc-Fragmente normaler Immunglobuline kann vermutet werden, daß es sich bei diesen um identische Teile aller Immunglobuline handelt.

Bei einer von FRANKLIN und später auch von OSSERMANN fälschlich als 'Heavy-chain disease' beschriebenen Erkrankung (155, 67, 154, 66) fand sich in Serum und Urin der Patienten ein Protein mit der Sedimentationskonstante S_{20W} 3,6 - 3,8. Dieses Protein war antigenisch mit dem Fc-Fragment des γ G-Globulins identisch. Es bestand aus 2 Fc-Fragmenten, die durch eine Disulfidbindung miteinander verbunden waren. Auch der Vergleich der peptide maps erinnert an das Fc-Fragment. Bei einem der Fälle wies das Protein eine unvollständige Antigenstruktur gegenüber den pathologischen Proteinen der übrigen Patienten auf.

Bis jetzt sind 4 Fälle von 'Alpha-chain disease' (Fc-Anteil des IgA) von SELIGMANN und Mitarbeitern beschrieben worden (J.Clin.Inv. 48 : 2374, 1969).

Ergebnisse von Rekombinationsversuchen von L- und H-Ketten:

GALLY und EDELMAN (69) fanden, daß sich nur die dissoziablen Dimere der L-Ketten und deren Monomere mit H-Ketten verbinden. Sowohl L-Ketten, die reduziert jedoch nicht alkyliert worden waren, als auch alkylierte L-Ketten eines κ -Proteins konnten in 7S-Gamma-Globulinen rekombiniert werden. Artefiziell hergestellte stabile Dimere von normalen L-Ketten und natürliche stabile Dimere eines B-J-Proteins der Gruppe II konnten jedoch nicht in die Gamma-Globuline eingebaut werden. Das konnte nicht auf fehlende freie SH-Gruppen zurückgeführt werden, weil alkylierte L-Ketten in der monomeren Form rekombinierbar sind. Es ist wahrscheinlich, daß die Konformation der L-Ketten, die sich untereinander verbinden, von der der L-Ketten verschieden ist, die sich mit H-Ketten verbinden. GREY et al. (74) führten Versuche mit autologen und heterologen L- und H-Ketten von Myelomglobulinen sowie kompetitive Versuche der beiden durch. Autologe L-Ketten rekombinierten mit ihren H-Ketten nur wenig besser als heterologe L-Ketten. Wenn jedoch autologe und heterologe Ketten gleichzeitig vorhanden waren, wurden die autologen L-Ketten stark bevorzugt. Die Autoren sehen als Ursache für diese Bevorzugung eine einmalige Konfiguration des N-terminalen Endes der L-Kette, die die Aminosäuresequenz widerspiegelt, und des Fd-Fragmentes an. Diese Konfiguration soll die Kombination thermodynamisch begünstigen.

PREVOERGAST und Mitarbeiter (171) konnten zeigen, daß sich auch L- und H-Ketten von γ - und δ -Globulinen von Myelomproteinen ungesättigter rekombinieren lassen. Es bestand keine Bevorzugung von L- und H-Ketten kleiner Isomerglobulinklassen, jedoch von Ketten autologer Herkunft. ROHOLT et al. (192) fanden, daß H-Ketten von Kaninchen gegen p-Aminobenzoat und p-Azobenzolarsonat homologe L-Ketten bevorzugen, was durch die Antikörperbindungsspezifität der rekombinierten Moleküle bestimmt wurde. Dagegen binden H-Ketten von Antikörpern gegen 2,4 Dinitrophenyldeterminanten homologe L-Ketten und bevorzugt bei Anwesenheit des Haptens. Es fand sich keine gute Antikörperbindungsfähigkeit der rekombinierten Antikörper, wenn die L- und H-Ketten von verschiedenen Kaninchen stammten, auch dann nicht, wenn sie von gegen das gleiche Hapten gerichteten spezifischen Antikörpern stammten (191). ZETTERVALL (244) rekombinierte H- und L-Ketten von 2 Myelomglobulinen mit Antistreptolysinaktivität und einem Myelomprotein mit Anti-Alpha- β -Glykoproteinaktivität. Die Rekombination von homologen Ketten desselben Myelomglobulins ergab wieder Aktivität. Dagegen ergab die Rekombination komplementärer Ketten von verschiedenem antistreptolysinaktivem Gamma-Globulin nur geringe Aktivität, die nicht größer war, als von Material, bei dem nur eine Kette von aktivem Material zur Rekombination verwandt wurde.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Spezifität aufgrund der Primärstruktur in der Formation von nicht kovalenten Bindungen zwischen L- und H-Ketten besteht, und daß die Regionen, die für die Bindungen verantwortlich sind (N-terminales Ende der L-Kette und H-Kette) variieren können.

Es werden aber auch 4-Kettenmoleküle zwischen heterologen Polypeptidketten gebildet. Sie besitzen aber keine funktionsfähigen Antikörperbindungsstellen (191, 192).

Peptide mapping:

Beim Peptide mapping der gesamten Gamma-Globulinmoleküle findet sich nur 1/3 der aufgrund des Arginin- und Lysingehaltes zu erwartenden Peptide, was auf eine Wiederholung der Sequenz oder identische Polypeptidketten schließen läßt (178). Fast alle Peptide der Myeloglobuline finden sich auch in normalen Gamma-globulin. Es bestehen gewisse individuelle Unterschiede innerhalb der Myeloglobuline (178).

Bei der tryptischen Spaltung der B-J-Proteine entstehen etwa 20 - 25 Peptide. Bei der Untersuchung von 25 Kappa- und 20 Lambda-Ketten fanden BAGLIONI et al. kein einziges Mal identische fingerprints (11).

Beide antigenetischen Typen besitzen einen nicht variablen Teil (die C-terminale Hälfte) und einen variablen Teil (die N-terminale Hälfte) (177). Der nicht variable und der variable Teil sind in ihren peptide maps und in ihrer Aminosäurezusammensetzung völlig voneinander verschieden. Sie besitzen kein einziges gemeinsames Peptid (176, 178, 10, 11, 182, 234). Es finden sich 3 Cysteinreste im invariablen Teil des B-J-Proteins: einer am C-terminalen Ende dient der Verknüpfung der L- und H-Kette, die anderen bilden eine Disulfidbindung innerhalb der L-Kette (11, 46). Im variablen Teil der L-Ketten scheinen 2 Cysteinreste vorhanden zu sein. Die Lage der Disulfidbindungen ist wahrscheinlich wichtig für die Faltung der Kette. Die Cysteinpositiven Peptide scheinen geringeren Variationen unterworfen zu sein (11).

Dagegen variieren die übrigen Peptide des variablen Teils der L-Ketten stark. Die Unterschiede sind größer als es der Austausch einer Aminosäure erwarten ließe. EASLY et al. (46), die gleichzeitig die Aminosäuresequenz bestimmt haben, stellten dagegen fest, daß die Disulfidbrücke in der N-terminalen Hälfte in der Position variieren kann und mit vielen Verschiedenheiten in der Aminosäuresequenz verbunden sein kann.

Bei manchen B-J-Proteinen des gleichen Typs finden sich Ähnlichkeiten im variablen Teil. Die variablen Teile der L-Ketten werden nicht unabhängig synthetisiert und dann in die nicht variablen Teile der Lambda- oder der Kappa-Ketten eingebaut.

Wahrscheinlich beruht die Spezifität der Antikörper auf Verschiedenheiten der Aminosäuresequenz (171). Die Peptidmuster der B-J-Proteine stimmen mit denen der homologen Myelomglobuline überein. Sie besitzen viele Peptide der typengleichen L-Ketten normaler Gamma-Globuline (178, 177). Viele Peptide der normalen Gamma-Globuline fehlen jedoch in den B-J-Proteinen. Diese fehlenden Peptide bedingen die Unvollständigkeit der Antigenstruktur (182, 178). Fast alle gemeinsamen Peptide erscheinen auch in den peptide maps des S-Fragments von normalem Gamma-Globulin und Myelomglobulin des gleichen Typs. PUTNAM (182) fand im Typ A einige Peptide, die im normalen Gamma-Globulin fehlen. Beim Kappa-Typ finden sich im Durchschnitt 12 variable Peptide (11). TITANI findet dagegen 8 (225) und EASLY 12 (46). Der Typ B besitzt ungefähr 10 gemeinsame Peptide und im Durchschnitt 13 variable (223). Der Kappa-Typ besitzt 1 bis 2 tryptophanhaltige Peptide, während sich beim Lambda-Typ 4 bis 5 finden (10).

NACHMAN et al. (137) fanden, daß bei 2 von 7 Lambda-B-J-Proteinen und bei 2 von 5 Kappa-B-J-Proteinen je ein bestimmtes Peptid fehlte, das bei allen anderen B-J-Proteinen vorhanden war.

Diese 4 B-J-Proteine erwiesen sich gleichzeitig in ihrer Antigenstruktur unvollständig gegenüber den anderen. Die Autoren meinen, daß die Untergruppenheterogenität innerhalb eines B-J-Proteintyps auf gemeinsamen Bezirken gleicher Aminosäuresequenz des variablen Teils der L-Kette beruhen könnte. Allerdings gelang es ihnen bei anderen Untergruppen nicht, einen Zusammenhang mit dem Peptidmuster zu finden. Das könnte nach ihrer Meinung auf der Unfähigkeit der Methode, geringe Unterschiede in der Struktur zu entdecken, beruhen.

Bei der quantitativen Aminosäurenanalyse von 5 B-J-Proteinen vom Typ 1 und 4 vom Typ II fand VAN EIJK (52) eine signifikante Verschiedenheit der beiden Typen. Außerdem unterschieden sich die B-J-Proteine des gleichen Typs untereinander. Die Verschiedenheit der Aminosäurezusammensetzung der B-J-Proteine läßt sich auch indirekt durch Messung der optischen Rotationsdispersion nachweisen (234).

Bis jetzt ist die Aminosäuresequenz von 3 Kappa- und 3 Lambda-B-J-Proteinen und die Teilsequenz von weiteren B-J-Proteinen von Menschen und Mäusen bekannt (221, 223, 222, 88, 90, 175, 87).

Folgende Merkmale können bei allen B-J-Proteinen gefunden werden (Abb. 2):

Die Länge der Polypeptidketten schwankt zwischen 213 und 221 Aminosäureresten. Diese Verschiedenheit ist durch aufgetretene Deletionen und Insertionen im Genmaterial erklärbar. Sie treten immer nur an bestimmten gleichen Positionen auf. Die Polypeptidketten bestehen aus einem invariablen C-terminalen (c) und einem variablen N-terminalen Teil (v), die jeweils ungefähr die Hälfte der Kettenlänge einnehmen. Der invariable Teil hat eine einheitliche Sequenz für jeden Kettentyp und für jede Tierspezies. Eine einzige Ausnahme bildet der

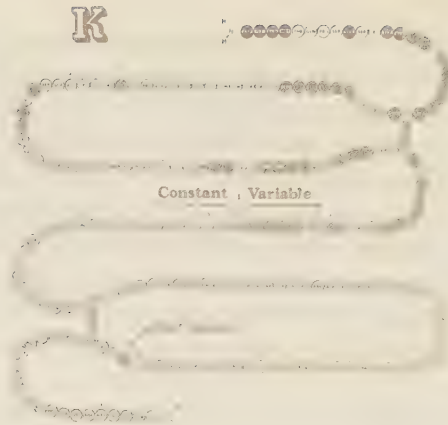


Abb. 2. Aminosäuresequenz des menschlichen Kappa Bence-Jones-Proteins Ag. Die schwarzen Kreise kennzeichnen variable Positionen, wo bei anderen menschlichen Kappa Bence-Jones-Proteinen verschiedene Aminosäuren gefunden wurden (175).

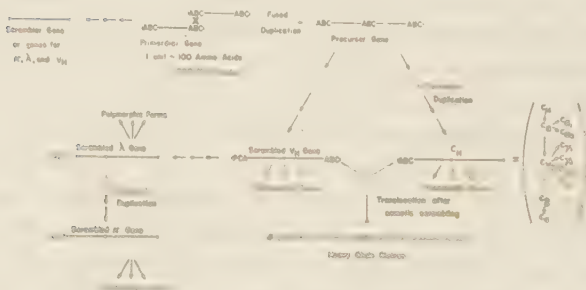


Abbildung 3. Evolution der Immunglobuline nach einer Theorie von Cohn (38).

Aminosäurerest 191, wo entsprechend dem Inv bzw. dem Oz genotypischen Faktor ein Val-Leu bzw. Arg-Lys-Wechsel auftritt.

Aufgrund von zahlreichen Aminosäureaustauschen zeigt der V-Teil eine hohe individuelle Variabilität, die jedoch durch bestimmte Regeln begrenzt ist:

1. Die Kettenlänge ist nahezu konstant (s.o.).
2. Bestimmte Positionen sind besonders variabel, während andere invariabel erscheinen. Die Aminosäurenwechsel treten einzeln und in Gruppen auf.
3. Zahlreiche Positionen variieren nur zwischen 2 Aminosäureresten, andere dagegen in 4 oder 5. 2/3 dieser Variationen lassen sich durch Ein-Stufen-Basenaustausche im Genmaterial erklären. Es treten sowohl Transversionen als auch Transitionen auf. Die V-Teile haben Regionen, die es ermöglichen, sie als dem Kappa- und Lambda-Typ zugehörig zu erkennen. Positionen, die in den Lambda-Ketten variabel sind, variieren gewöhnlich auch in den entsprechenden Positionen der Kappa-Ketten.

Alle L-Ketten bilden 2 Disulfidschleifen von ungefähr je 60 Aminosäureresten. Eine ist im variablen Teil der Kette, die andere im invariablen Teil der Kette lokalisiert. Die Cysteinreste, die die Disulfidbrücken bilden, finden sich stets in der gleichen Position. Die Übereinstimmung in vielen strukturellen Gegebenheiten legt nahe, daß es sich bei diesen monoklonalen Proteinen um individuelle Vertreter einer normalen Population handelt.

Beim Vergleich der B-J-Proteine Ag (Kappa) und Sh (Lambda) (175) finden sich in 40 % übereinstimmende Aminosäurenreste in gleichen Positionen.

Sie verteilen sich in ungefähr gleicher Zahl auf die V- und C-Region. Ein Vergleich dieser menschlichen L-Ketten mit der Sequenz zweier Mäuse-B-J-Proteine vom Kappa-Typ ergibt, daß die Interspezieshomologie der Kappa-Ketten größer ist, als die Intraspezieshomologie von menschlichen Kappa- und Lambda-Ketten. Ähnliche Identitäten in der Primär- und Tertiärstruktur werden auch zwischen L- und H-Ketten gefunden.

Die Fortschritte in der Sequenzanalyse führten bald zu Versuchen, einen genetischen Mechanismus für die Evolution der verschiedenen Typen und Klassen der Immunglobuline und deren Variabilität zu finden. COHN (38) vergleicht zusammenfassend die verschiedenen Theorien mit den heutigen Kenntnissen der Struktur der Immunglobuline. Die große Zahl der Aminosäureaustausche, die durch einen einzigen Basenwechsel erklärt werden können, legt einen Mechanismus auf DNS-Niveau nahe. Weiter ist es wahrscheinlich, daß für jeden konstanten Teil (C) der L- und H-Kette, die die IgG-Klassen und -Typen bestimmen, ein entsprechendes Gen (c) - also 2L- und 12 H-Kettengene - vorhanden ist. Dagegen gehen die Meinungen darüber auseinander, wieviel Gene für die variablen Regionen (v-Gen) in der Keimlinie weitergegeben werden. DREYER und BENNET postulieren, daß jedem V-Teil ein entsprechendes Gen in der Keimlinie entspricht. Diese Theorie widerspricht jedoch der Tatsache, daß sich auf dem V-Teil der H-Ketten genetische Faktoren finden (Todd-Phänomen). Um dieses Problem zu lösen, müßten alle Klassen der IgG (cH) dasselbe Strukturgen (v_H) besitzen, das die genetischen Faktoren trägt. Ein H-Ketten-Cistron soll deshalb durch eine somatische Translokation eines v_H - und des c_H -Gens jeder Klasse entstehen.

Als anderes Extrem nahmen BRENNER und MILSTEIN nur je ein einziges $v\lambda$, - $v\lambda$ - und v_H -Gen in der Keimlinie an, die durch ein DNS-abbauendes Enzym abgebaut werden. Somatische Mutationen sollen bei der Wiederherstellung des Gens durch eine DNS-Polymerase durch falsche Neuordnung zustande kommen. COHN hält diesen Mechanismus für relativ unwahrscheinlich. Außerdem wäre eine sehr große Zellzahl vonnöten, da bei diesem Mechanismus die Variationsbreite der möglichen Moleküle sehr groß wäre und nur ein Teil wirklich als Antikörper funktionsfähig wäre. EDELMAN und GALLY sowie HILSCHMANN (87) nehmen eine Zahl von 5 - 10 v-Genen an, die sowohl variable als auch invariable Positionen besitzen. Sie sollen durch Tandem-Duplikation entstanden sein. Die Anordnung der Gene nach Art eines Tandems würde die Entstehung einer großen Zahl von Strukturgenen durch crossing-over zwischen gleichen oder ähnlichen DNS-Strängen erklären. Außerdem sollen während der Evolution Punktmutationen stattgefunden haben. Als Ursache für die Variabilität werden somatisches crossing-over nach falscher Genpaarung (EDELMAN) und Deletion (HILSCHMANN) angenommen. Diese Theorie würde jedoch eine exakte Genpaarung erfordern. Außerdem erklärt sie das Todd-Phänomen nicht. Das den konstanten Abschnitt der L-Kette kontrollierende Gen soll wegen mangelnder Homologie nicht am crossing-over teilnehmen.

Aufgrund der Befunde, daß in vielen Positionen der Kappa- und Lambda-B-J-Proteine nur 2 Aminosäuren variieren, nahm SMITHIES (209) nur 2 verwandte Tandemgene an, die durch Duplikation entstanden sein sollen. Er postuliert ein scrambler gen (v), dessen Länge dem V-Teil der L-Ketten entspricht. Dieses rekombiniert mit einem "tandem scrambled gen" (v'c), das bei den leichten Ketten die ganze Länge codiert.

Diese Theorie bietet eine Erklärung für das Todd-Phänomen an, wenn das scrambled Gen (v'c) die Aminosäurenaustausche trägt, die für den Polymorphismus verantwortlich sind.

COHN erweitert diese Theorie dahin, daß er annimmt, daß alle 100 Aminosäure-Einheiten der H- und L-Kette von einem einzigen gemeinsamen, variierten Vorläufer-Genpaar codiert werden. Dabei sollen alle das gleiche scrambled Gen (v), aber verschiedene scrambled gens besitzen. Eine Möglichkeit der Evolution der Ig zeigt Abb. 3. Schwierigkeiten bereitet bei dieser Theorie die verschiedene Länge der V-Regionen, die eine exakte Paarung der Gene erschwert.

PUTNAM (175) hält es aufgrund seiner Untersuchungen für unmöglich, die Variabilität der L-Ketten mit der Minimaltheorie der somatischen Rekombination von nur 2 Genen zu erklären. Für $1/3 - 1/4$ der Sequenzvariation bei den Lambda-Ketten müßten zusätzliche genetische Mechanismen herangezogen werden. Sie müßten zufällige unabhängige Mutationen an verschiedenen Positionen, Hypermutationen und einen gewissen Grad an Polymorphismus umfassen.

Verteilung der Funktionen auf L- und H-Kette:

H-Kette

Spezifität der Immunglobulin-
klassen $\gamma G, \gamma A, \gamma M, \gamma D, \gamma E$
Kohlehydratgehalt
Gm (a, b, x, f, z) genotypische
Spezifität
Antikörperspezifität
Fab: Antikörperbindungsstelle
Fc: Hautsensibilisierende Eigenschaft,
Plazentardurchtritt,
Komplementbindungsstelle,
Antikörpersekretion

L-Kette

Kreuzreaktion der Immunglobulinklassen:
Kappa und Lambda
kein Kohlehydratgehalt
Inv (a, l, b) bzw. Oz
genotypische Spezifität
Antikörperspezifität

Die Antikörperbindungsstelle wird überwiegend von der H-Kette gebildet, die auch deren Spezifität bedingt (191). Sind aber H- und L-Kette durch nicht kovalente Bindungen kombiniert, wie es beim Fab-Fragment der Fall ist, so vergrößert sich die Bindungsaktivität (62, 63, 224). Das läßt sich durch 2 Theorien erklären:

- a) die stabile Antikörperbindungsstelle wird durch 2 Polypeptidketten gebildet, die durch nicht-kovalente Bindungen zusammengehalten werden
- b) die Antikörperbindungsstelle ist nur auf der H-Kette lokalisiert, aber die letztere ist durch nicht-kovalente Bindungen mit der L-Kette stabilisiert.

Dabei scheinen die nicht-kovalenten Bindungen spezifisch in dem Sinne zu sein, daß sich eine bestimmte L-Kette mit einer bestimmten H-Kette kombiniert, um einen spezifischen Antikörper zu bilden (s. Rekombination). In manchen Fällen ist das Hapten zur homologen Rekombination notwendig. Die Antikörperproduktion wäre dann als Zweistufenprozeß zu betrachten (65, 151): Produktion der verschiedenen Kettentypen und Bildung der stabilen Konformation der Antikörperbindungsstelle in Anwesenheit des Antigens (template theory, instructive theory). Dadurch wird eine bestimmte Anzahl von Ketten, die sich wahrscheinlich etwas in ihrer Primärstruktur unterscheiden, aber fähig sind, untereinander eine bestimmte dreidimensionale Struktur zu bilden, selektiv entfernt, und durch einen feed-back-Mechanismus die Produktion von gleichen Ketten induziert. Auf die geringe Heterogenität der Ketten wird daraus geschlossen, daß bei einem Antikörper gegen ein einziges Antigen mehrere Banden in der Stärkegelelektrophorese

auftreten, und daß sich die Antikörper in Subfraktionen trennen lassen (50).

BURNET (84) glaubt dagegen, daß schon für jedes Antigen spezifische Antikörper vorhanden sind, deren Synthesort in bestimmten subzellulären Strukturen präformiert ist. Zellen, die die Fähigkeit für diese spezifische Synthese besitzen, sollen durch Zufuhr des Antigens stimuliert und zur Zellteilung angeregt werden (Clonalselektion Theorie).

Für die Myelomglobuline wurden bisher selten spezifische Antikörperfunktionen nachgewiesen. Allerdings können Makroglobuline antikörperähnliche Aktivitäten besitzen, wie Kälteagglutininaktivität und Rheumafaktoraktivität (104, 79, 98). Weiterhin sind bei einigen Patienten mit Makroglobulinämie positive serologische Luesreaktionen (WaR, Cardiolipin-, Meinicke- u.ä. Reaktionen) beschrieben worden, während der luesspezifische Nelson-Test negativ ausfiel (95, 96). Bei einigen Myelomglobulinen wurde Antistreptolysinaktivität und Anti- α -Staphylolysinaktivität gefunden (229, 230). Manche Myelomglobuline haben die Fähigkeit, Lipoproteine zu binden, eine Tatsache, die an Autoimmuneigenschaften denken läßt (244). Eine Autoantikörperreaktion wird auch u.a. bei der Entstehung der Paramyloidose beim Plasmozytom diskutiert.

Bei diesen antikörperähnlichen Aktivitäten könnte es sich um "zufällige biologische Aktivitäten der pathologischen Proteine handeln, die von der gerichteten und als Antwort auf ein entsprechendes Antigen entwickelten Abwehrfunktion eines normalen Immunglobulins zu trennen ist." Die Zellen könnten aber auch schon vor Beginn der malignen Proliferation die Fähigkeit zu der spezifischen Eiweißsynthese besessen haben. Eine Folgerung daraus wäre, daß wenigstens der funktionstragende Teil der Proteine im großen und ganzen nicht abnorm strukturiert ist.

2.4 Stoffwechsel der Bence-Jones-Proteine

2.4.1 Synthese

BING und PLUM (23) zeigten 1937, daß eine Hyperglobulinämie verschiedener Ätiologie mit einer Vermehrung von Plasma- und Retikulumzellen einhergeht. Sie schlossen daraus, daß diese Zellen die Serumglobuline bilden. 4 Jahre später demonstrierten BJØ RNEBOE und GORMSEN (24), daß bei einer experimentell erzeugten Hyperglobulinämie beim Kaninchen gleichzeitig eine Vermehrung von Plasmazellen bestand. 1947 berichtete MARTIN (123), daß aus Plasmazytomtumoren extrahierte Proteine eine Fraktion enthalten, die sich bei der sedimentationsanalytischen Untersuchung wie die abnorme Serumkomponente verhielt. Ein direkter Nachweis von Antikörpern in den Plasmazellen gelang MOESCHLIN (131, 132) mit phasenkontrastmikroskopischen Untersuchungen: Paratyphusbakterien agglutinierten vor allem an Plasmazellen von Milzaufschwemmungen von Kaninchen, die vorher mit Paratyphus- und Typhusvaccinen behandelt worden waren. VAZQUES (226) zeigte mit Immunfluoreszenzmethoden, daß sich Gamma-Globuline in den Plasmazellen befinden. Alle diese Untersuchungen schließen jedoch nicht aus, daß das pathologische Protein von anderen Zellen gebildet und nur in den Plasmazellen gespeichert wird. Dafür, daß die Paraproteine in Plasmazellen gebildet werden, sprechen aber folgende Befunde:

Transplantable Plasmazytome bei Mäusen (169) und Goldhamster (133) gehen bei jeder Transplantation wieder mit der Produktion von abnormen Gamma-Globulinen einher. Dabei war die Menge des Paraproteins der Größe des Tumors direkt proportional (133). Das Paraprotein verschwand bei Exstirpation oder erfolgreicher medikamentöser Behandlung des Tumors (133, 141).

Dasselbe wurde bei Exstirpation eines solitären Plasmazytoms bei einem Patienten beobachtet (107, 143). NATHANS et al. (141) zeigte mit C 14-Lysin, daß das abnorma Globulin im Tumorgewebe der Vorläufer des pathologischen Plasmaproteins war. Elektronenoptisch weist die Plasmazelle ein spezifisch organisiertes Ergastoplasma mit daran gebundenen Ribosomen und freien Ribosomen auf, wie es nur bei eiweißsythetisierenden und eiweißsezernierenden Zellen gefunden wird (27, 165, 219). Im Verlauf von Immunisierungsvorgängen kann die Entwicklung des Ergastoplasmas in allen Stufen verfolgt werden. Außerdem wurde eine Auffüllung der Ergastoplasmaschläuche bei antigenstimulierten Plasmazellen beobachtet, was auch mit Ferritinmarkern gezeigt werden konnte (163). Den direkten Beweis der Paraproteinbildung in Plasmazellen erbrachte MEYER (128). Er inkorporierte C14-Lysin in Kulturen von Myelomknochenmark eines Patienten, der große Mengen B-J-Protein ausschied. Er trennte das durch Dialyse zellfrei gemachte Gemisch des Inkubates mit der Zonenstärkegelelektrophorese und fand alle Radioaktivität im Bereich der Gamma-Globuline und des B-J-Proteins. Das durch 3 verschiedene Methoden isolierte B-J-Protein enthielt 91 - 95 % der Aktivität. Damit bestätigte MEYER eine Hypothese von MAGNUS-LEVY (118), daß das B-J-Protein von Plasmazellen synthetisiert wird.

Die ersten Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Synthese der B-J-Proteine und der Immunglobuline zeigten, daß die B-J-Proteinausscheidung unabhängig von der Proteinaufnahme ist (41, 42). PUTNAM und HARDY (80, 180, 185, 184) untersuchten Herkunft, Umsatz und Ausscheidung der B-J-Proteine mit markierten Aminosäuren. Sie gaben einem Patienten mit β -Myelomprotein und gleichzeitiger B-J-Proteinurie sowie einem anderen Patienten mit Cryoglobulinämie und B-J-Proteinausscheidung oral die Aminosäure Glycin.

Einem weiteren Patienten mit isolierter B-J-Protein-ausscheidung verabreichten sie intravenös C14-Lysin. Die Versuche erbrachten folgende Ergebnisse:

Die Synthese des 7S-Myelomglobulins und des B-J-Proteins geschieht unabhängig voneinander; das B-J-Protein ist jedenfalls nicht der alleinige Vorläufer der Myelomproteine. Das B-J-Protein ist kein Abbauprodukt von Serum- oder Gewebsproteinen, was sich im schnellen Anstieg und Abfall der Konzentration im Urin bald nach der Applikation zeigt. Das Myelomglobulin wird nicht von der Niere abgebaut. Das B-J-Protein wird in kurzer Zeit neu gebildet, und zwar direkt aus dem Aminosäurenpool und ähnlich schnell wie die niedermolekularen stickstoffhaltigen Produkte durch die Niere ausgeschieden.

Durch spätere Untersuchungen ist es gelungen, den genauen Ort und den zeitlichen Ablauf der Immunglobulinsynthese zu bestimmen. So zeigte SCHARFF (198) an einem Mäuseplasmazelltumor, daß die H- und L-Ketten auf verschiedenen großen cytoplasmatischen Polyribosomen synthetisiert werden und sich einige der fertigen L-Ketten mit den H-Ketten auf den H-Ketten-Polyribosomen verbinden. Für die Synthese der L-Ketten werden ca. 30 Sekunden, für die der H-Ketten 60 Sekunden benötigt. Er fand einen kleinen Pool von freien L-Ketten. Er hält die freien L-Ketten und halbe Immunglobulinmoleküle (H-L) für Zwischenprodukte der vollständigen Moleküle. Wenigstens einige der Inter-H-L-Ketten- und alle der Inter-H-Kettendisulfidbindungen werden nach der Lösung von den Ribosomen im Cytoplasma geschlossen. Die Sekretion der vollständigen Immunglobuline aus der Zelle geschieht innerhalb von 15 - 200 Minuten nach der Synthese. Dabei werden 7S-Gamma-Globuline, halbe Immunglobulinmoleküle (H-L) und L-Ketten ausgeschieden.

ASKONAS und WILLIAMSON (5) fanden im Lymphgewebe immunisierter Mäuse und in einem Mäuse-Plasmazelltumor ohne B-J-Proteinproduktion eine ausbalancierte Synthese der L- und H-Ketten. Auch sie finden einen kleinen Pool freier L-Ketten, der aber nur innerhalb der Zellen auftritt. Es werden keine L-Ketten sezerniert. Nach Untersuchungen am Plasmazelltumor 5563 halten sie L-Ketten und Dimere der H-Ketten für Intermediärprodukte der vollständigen Immunglobulinsynthese. CIOLI und BAGLIONI (35) untersuchten Patienten mit Gamma G- und Gamma A-Paraproteinämie. Auch sie fanden einen kleinen Pool freier L-Ketten, auch bei Patienten, die kein B-J-Protein im Urin ausschieden. Bei einem Patienten mit B-J-Proteinurie betrug die B-J-Protein-Syntheserate 46 % der synthetisierten Immunglobuline. Eine Ausnahme machte ein Patient mit Gamma A-Paraproteinämie, bei dem keine freien L-Ketten gefunden werden konnten.

Wenn auch mit Immunfluoreszenzmethoden nicht bewiesen werden kann, daß die Immunglobuline in den Plasmazellen gebildet werden, so vermittelt diese Methode doch zahlreiche andere wichtige Erkenntnisse. So fanden BURTIN et al. (31) mit spezifischen Kaninchenantisera, die verschieden mit Fluoreszin oder Rhodamin markiert worden waren, daß eine Zelle stets nur einen Immunglobulintyp bildet. Alle Immunglobuline werden vom morphologisch gleichen Zelltyp gebildet: meistens jungen oder reifen Plasmazellen. Die Immunglobuline finden sich im allgemeinen im Cytoplasma der Zellen. In einigen wenigen Zellen werden sowohl Gamma A- und Gamma M- oder Gamma G- und Gamma M-Globuline gebildet. L- und H-Ketten werden in denselben Plasmazellen gefunden. Lambda- und Kappa-Ketten werden gewöhnlich in verschiedenen Zellen gleicher Morphologie gebildet. Daß verschiedene Zellen verschiedene Immunglobuline bilden, hatten schon MELLORS und KORNGOLD (125) und SOLOMON et al. gefunden (213).

Dagegen beschreiben CHIAPPINO und PERNIS (33), daß sich regelmäßig gleichzeitig Gamma G- und Gamma M-Globuline in den Zellen der Germinationszentren der Lymphfollikel der Milz, der Mandeln und der Lymphknoten finden, während in der roten Milzpulpa eine Zelle jeweils nur ein Immunglobulin bildet. Es fand sich keine Korrelation zwischen dem Typ der Globuline und dem morphologischen Aussehen der Zellen, d.h. es wurden sowohl 19S- und 7S-Globuline von "blastischen" Zellen, Übergangszellen zwischen Lymphozyten und Plasmazellen und von Plasmazellen gebildet. Ebenso finden NOSSAL et al. (146) 2 Typen von Antikörpern mit Sedimentationskonstanten von 19S und 7S in gewissen Zellen. Bei diesen Versuchen wurden Ratten benutzt, die mit einem einzigen Antigen immunisiert worden waren. BERNIER und CEBRA (21) beobachteten die Bildung von nur einem Typ von L-Ketten in einer einzigen Zelle aus Lymphknoten oder Milz. Das Verhältnis der Zellen, die Typ I- bzw. -II-L-Ketten synthetisierten, betrug ungefähr 2 : 1. PERNIS und CHIAPPINO (161) fanden die gleiche Spezifität in den Zellen der roten Pulpa der Milz, dagegen in den Zellen der Germinationszentren der Lymphfollikel zur gleichen Zeit verschiedene Typen.

Die elektrophoretische Homogenität, die Individualspezifität der Myelomglobuline und das Vorkommen von nur einem Typ von L-Ketten in Myelomglobulinen legen nahe, daß Plasmozytome durch maligne Transformation eines einzigen Klonen entstehen. Allerdings lassen sich nicht alle Befunde mit dieser Theorie in Einklang bringen. Wenn die von OSSERMAN (155) beschriebene Heterogenität der B-J-Proteine (s.o.) in der Stärkegelelektrophorese auf Unterschieden in der Primärstruktur beruht, müßte anstelle der "one clone ohne protein hypothesis" eine "one clone multiple protein hypothesis" oder eine "multiple clones multiple protein hypothesis" treten.

In diesem Zusammenhang ist allerdings interessant, daß ASKONAS (5) zeigen konnte, daß die Heterogenität in der Stärkegelelektrophorese eines Gamma G-Myelomproteins der Maus durch Veränderungen der elektrischen Ladung erst im Plasma zustande kam. Der Autorin gelang es nachzuweisen, daß die monoklonalen Zellen nur eine einzige molekulare Form von Immunglobulin synthetisierten und sezernierten.

IMHOF et al. (93) beschreiben 5 Fälle, bei denen gleichzeitig 2 verschiedene Paraproteine auftreten. Darunter fanden sich 2 Fälle mit der Kombination einer Gamma M- und Gamma A- bzw. Gamma G-Paraproteinämie. Diese wiesen 2 verschiedene proliferierende Zelltypen auf; es handelte sich also um echte diklonale Paraproteinämien. Zur Erklärung der anderen Fälle (Gamma G1 und Gamma A1, Gamma G1 und Gamma G11, Gamma G1 und B-J-Protein 11) kann neben der Möglichkeit einer diklonalen Proliferation in Betracht gezogen werden, daß ein undifferenzierter Klon von Immunocyten, die noch beide Immunglobuline zu bilden im Stande sind, proliferiert ist. Diese Erklärung stützt sich auf die oben zitierten Untersuchungen von PERNIS und CHIAPPINO.

ENGLE et al. (54) beschreiben einen Fall, bei dem ein Lambda-Myelomprotein im Serum und 2 verschiedene B-J-Proteintypen im Urin gefunden wurden. Sie nehmen an, daß 2 Klone proliferiert sind, da bei der Bildung von L-Ketten beider Typen in einer einzigen Zelle 2 verschiedene Gamma G-Myelomproteine auftreten müßten. In diesem Zusammenhang ist auch interessant, daß POTTER (126, 168) mit der intraperitonealen Injektion von Adjuvantien und Staphylokokkengemischen oder von Mineralölen bei Mäusen die Proliferation von verschiedenen Zellklonen, die verschiedene Proteine produzierten, hervorrufen konnte.

2.4.2 Umsatz, Abbau und Ausscheidung

Den ersten Hinweis darauf, daß ein Teil von markiertem, reinjiziertem B-J-Protein katabolisiert wird, erbrachten MEYER und PUTNAM (127). Das wurde auch von mehreren anderen Autoren bei Versuchen mit intravenös injizierten 'J 131' markierten B-J-Proteinen bei Kaninchen und tumortragenden Mäusen gezeigt (92, 160). SOLOMON (214) gelang es, Mengen und Ort der Katabolisierung der B-J-Proteine genau zu bestimmen. Er untersuchte 4 Gruppen von Patienten:

1. mit B-J-Proteinurie und schwerer Nierenschädigung
2. mit B-J-Proteinurie und normaler Nierenfunktion
3. ohne B-J-Proteinurie und mit normaler Nierenfunktion
4. ohne B-J-Proteinurie, aber mit Störung der Nierenfunktion.

Er fand, daß die Patienten eine viel höhere Syntheserate haben, als die Ausscheidung angibt.

Bei B-J-Proteinausscheidern mit gestörter Nierenfunktion wurden 50 - 75 % - in der Stunde 1,8-3,9 % des intravaskulären Pools - des markierten B-J-Proteins katabolisiert, der Rest - 0,9-3,0 % pro Stunde - im Urin ausgeschieden. Bei Patienten mit B-J-Proteinurie und normaler Nierenfunktion wurden 90 % - 1,4-3,4 % pro Stunde - ausgeschieden. Bei den Patienten mit schwerer Nierenschädigung wurden ca. 13 - 81 g B-J-Protein/Tag synthetisiert. Davon wurden ungefähr 5 - 32 g ausgeschieden.

Die Menge B-J-Protein, die der Niere angeboten wurde, beeinflusste die B-J-Proteinausscheidung.

Wahrscheinlich wird das B-J-Protein normal in den Glomeruli filtriert und in den Tubuli reabsorbiert, wobei hier die Transportkapazität überschritten wurde. Die Niere scheint eine wichtige Rolle bei der Katabolisierung der B-J-Proteine zu spielen, da bei 9 von 10 Patienten, die selbst B-J-Protein synthetisierten, die B-J-Proteinausscheidung nach Zufuhr markierter B-J-Proteine hoch war, während sie bei allen Patienten ohne B-J-Proteinausscheidung niedrig war. Die Höhe des Serumspiegels der B-J-Proteine hängt außer von der Syntheserate vom Katabolismus und der Exkretion ab. Bei starker Nierenschädigung scheint B-J-Protein zurückgehalten zu werden, um dann im Serum nachweisbar zu erscheinen, d.h. das Ausmaß der Nierenschädigung trägt zur Höhe des B-J-Protein-Spiegels im Serum bei. 10 Patienten mit erhöhtem L-Ketten-Spiegel hatten eine fortgeschrittene Nierenschädigung (216). Dagegen besteht keine konstante Beziehung zwischen der Menge des ausgeschiedenen B-J-Proteins und dem Grad der Nierenschädigung. Die Patienten mit höchster B-J-Proteinausscheidung hatten auch die höchsten Serumspiegel. Bei diesen Untersuchungen waren alle B-J-Proteine vom Kappa-Typ. HARRISON (82) bestätigt, daß die B-J-Proteine in den Tubuli reabsorbiert werden und die Reabsorption von Proteinen Tm-begrenzt und nicht selektiv für verschiedene Proteine ist. Die Albuminclearance wurde erhöht gefunden, was auf den relativ hohen Anteil der B-J-Proteine an der Reabsorption zurückzuführen war. Die erhöhte Albuminclearance war nicht durch eine größere glomeruläre Permeabilität verursacht, da bei 2 daraufhin untersuchten Patienten die Permeabilität für Polyvinylpyrrolidon normal war. Allerdings muß die Reabsorption insgesamt gering sein, da ein reziprokes Verhältnis zwischen der Molekülgröße und den Clearances für die B-J-Proteine und für die Myelomglobuline gefunden wurde.

Die B-J-Proteine ließen sich aufgrund ihrer Clearances und ihrer Molekülgrößen - bestimmt durch Gelfiltration - in 2 Gruppen mit den Stoke'schen Radien von 24 Å und 31 Å einteilen. Dabei traten die Kappa-B-J-Proteine häufiger als Monomere auf. Die Clearances der B-J-Proteine betrugen 9 - 50 % der Creatininclearances. Bei 3 Patienten mit Kappa-B-J-Proteinen wurden auch geringe Mengen Lambda-Ketten im Urin gefunden. Auch WILLIAMS (236) fand in vielen Fällen gleichzeitig freie L-Ketten des anderen Typs im Serum.

Nach Versuchen an Hunden werden Substanzen mit dem Molekulargewicht von 20 000 10mal schneller ausgeschieden als solche vom Molekulargewicht 40 000 (231).

Danach mußten L-Ketten-Monomere bevorzugt ausgeschieden werden und im Harn dimerisieren (186).

MOHR und DONTENWILL (133) stellten beim transplantierten KG-13-Plasmozytom des Goldhamsters erst nach Überschreitung eines bestimmten Schwellenwertes im Serum eine Eiweißausscheidung im Urin fest; eine glomeruläre Komponente als deren Ursache konnten sie histologisch nicht finden.

Als Ursache des isolierten erhöhten L-Ketten-Spiegels ohne höhermolekulares Myelomprotein ziehen WILLIAMS et al. (236) folgende Möglichkeiten in Betracht:

1. Die isolierte Erhöhung des L-Kettenspiegels ist ein Versuch zur Herstellung des vollständigen Myelomproteins, zu deren Synthese die oft unreifen Zellen nicht fähig sind.
2. Suppression der zugehörigen monoklonalen H-Ketten-Synthese.

Diese Möglichkeiten, bezogen auf die H-Ketten - müssen auch für die isolierte H-Kettenerhöhung (155, 67, 154) in Betracht gezogen werden.

Dabei ist beachtenswert, daß es sich bei dem pathologischen Protein nicht um eine vollständige H-Kette, sondern um ein Dimer des Fc-Fragmentes handelt.

Für das gleichzeitige Auftreten von B-J-Proteinen und Myelomglobulinen wird eine asynchrone Synthese verantwortlich gemacht. EPSTEIN und TAN (55) fanden hohe L-Kettenspiegel im Serum von Patienten mit Lupus erythematodes und in einigen Fällen von Serumkrankheit. Dabei könnten die erhöhten L-Kettenspiegel auf die intensive Stimulation der Antikörperproduktion zurückzuführen sein. BERGGARD hält die freien mikromolekularen Gamma-Globuline im Urin von Gesunden für Produkte einer asynchronen oder nicht ausbalancierten Kettenproduktion. Die Ursache dafür könnte sein, daß die Synthese der L-Ketten unter der Kontrolle einer viel größeren Anzahl von Strukturgenen steht als die der H-Ketten. Eine weitere Möglichkeit wäre, daß die H-Kettenproduktion von der Höhe des L-Kettenspiegels abhängt, oder die L-Ketten könnten Antikörperspezifität besitzen.

2.5 Ätiologie des Plasmozytoms

Die Ätiologie des Plasmozytoms ist noch nicht sicher geklärt. Es werden mehrere Faktoren diskutiert, von denen als erster das Auftreten einer Genmutation genannt werden muß. Dafür spricht, daß bei einigen Myelomen und öfter beim M. Waldenström Chromosomenaberrationen gefunden wurden (26, 61). Weiter wurde vereinzelt mehrfaches Auftreten in Familien beobachtet (140, 204).

Für spontane somatische Mutationen spricht die Häufung im fortgeschrittenen Alter mit seiner höheren Mutationsrate. 80 % der Myelompatienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 50 Jahre (151). Gewisse Mäusestämme (C3H, F1 Hybride von CBA-DBA/2) zeigen eine Prädisposition, spontan Plasmazelltumoren zu entwickeln (45, 169). Dabei fanden sich bei 4 verschiedenen untersuchten Tumorzelllinien Karyotypanomalien.

Für eine mögliche exogen oder endogen induzierte Genmutation lassen sich zahlreiche Beispiele aufführen, so z.B. das gemeinsame Auftreten mit anderen neoplastischen Erkrankungen und das Auftreten im Gefolge von chronischen Harn- und Gallenwegsinfektionen. OSSERMANN (150, 151) hält es für möglich, daß bei bestimmten Personen mit einer genetischen Prädisposition eine starke Stimulation des RES zu einer somatischen Mutation und zur Proliferation eines anomalen Klonen von Plasmazellen führen kann. Die Stimulation könnte durch eine chronische Hypersensibilitätsreaktion oder eine neoplastische Wucherung von Zellen bewirkt werden. Das simultane Auftreten mit anderen neoplastischen Erkrankungen ließe sich aber auch mit einer sogenannten pluriblastischen Neoplasie erklären, d.h. einer gleichzeitigen malignen Proliferation verschiedener Zellsysteme. Weiter könnte der Ausfall tumorhemmender Faktoren bei der Vermehrung pathologischer Eiweißkörper im Serum weitere Neoplasien begünstigen (79). In Einzelfällen traten Plasmozytomerkrankungen bei Personen auf, die in hohem Maße Röntgenstrahlen ausgesetzt waren, und bei 2 Patienten mit Polycythämia vera nach einer Behandlung mit Radiophosphor (79). Es wäre auch die Möglichkeit der Bildung des pathologischen Globulins durch die Tumorzellen selbst denkbar (ektopische Proteinproduktion, 111).

MERWIN und POTTER (155) gelang es, bei bestimmten Mäusestämmen (BALB/c) durch intraperitoneale Implantation von Kunststoffen, Mineralöl-Adjuvantien-Gemischen und von Mineralöl allein eine große Zahl von Plasmazelltumoren zu induzieren. Die Induktion soll auf einem genetischen Mechanismus durch die chronische peritoneale (reticuloendotheliale) Reizung beruhen.

Für eine Virusätiologie sprechen bisher nur Beobachtungen an Plasmazelltumoren von Tieren. So lassen sich elektronenoptisch in hohem Prozentsatz virusartige Partikel in Zellen von spontanen und induzierten Plasmazelltumoren nachweisen. Allerdings war es nicht möglich, die Tumoren durch zellfreie Präparationen zu übertragen, so daß es sich bei den Viruspartikeln durchaus um Superinfektionen handeln kann. Weiter wurde bei bestimmten Pelztieren eine autoimmunähnliche Erkrankung - Aleutian disease - mit relativ homogener Hyper-Gamma-Globulinämie, diffuser Periarteriitis und starker Proliferation von Plasmazellen in Leber, Milz, Lymphknoten und Bindegewebe beobachtet (155, weitere Lit. dort). Als ursächlicher Faktor wird ein Virus angesehen. Allerdings neutralisiert das Gamma-Globulin die Viren nicht. Es ist aber möglich, daß das Gamma-Globulin als Antikörper gegen ein Gewebsprotein oder einen Komplex der Viren mit dem Gewebsprotein gerichtet ist. Nur SORENSON (217) gelang es, beim Menschen in einem unter 11 Fällen virusähnliche Partikel in 10 % der Myelomzellen nachzuweisen.

3. SPEZIELLER TEIL

3.1 Fremduntersuchungen

1948 bestimmte HARTMANN (83) nephelometrisch mit Hilfe der Ammoniumsulfatfällung die Zusammensetzung des Serum- und Urineiweisses bei 11 Plasmozytomkranken, die er über mehrere Monate bis zu 2 Jahre beobachten konnte. 6 der Patienten schieden Eiweiß aus, wobei sich neben B-J-Protein stets Albumin und Globulin fanden. Bei 2 Patienten ging die gewöhnliche Proteinurie der B-J-Protein-Ausscheidung voraus. Aufgrund dieser Befunde lehnt der Autor eine Schrittmacherfunktion der B-J-Proteine als Voraussetzung für die Ausscheidung anderer Proteine ab.

2 Patienten zeigten ein normales Serumeiweißbild. Von dieser Gruppe schied eine Patientin B-J-Protein und Albumin im Urin aus. Das Gesamteiweiß betrug 7,70 g%, BKS 2/4, Hb 88 %, Cholesterin 318 mg%, Calcium im Serum 10,8 mg%. Der röntgenologische Befund war typisch für ein Plasmozytom.

Eine weitere Patientin mit einem isolierten Plasmozytom des rechten Oberarms zeigte zunächst einen normalen Gesamteiweiß-Wert und ein normales Serumeiweiß-Bild. Im Laufe einer 6monatigen Beobachtungszeit entwickelte sich trotz Entfernung des Tumors ein diffuses Alpha-Plasmozytom ohne Hyperproteinämie mit Albuminurie und B-J-Proteinausscheidung. Es ist aber nicht auszuschließen, daß es sich um eine reaktive Alpha-Vermehrung bei B-J-Myelom handelte.

B-J-Protein wurde in keinem der Seren nachgewiesen. Außerdem stellte der Autor fest, daß die Eiweißausscheidung im Urin unabhängig von der Höhe des Serum-Gesamteiweisses und dem serologischen Typ des Plasmozytoms ist.

Er neigte zu der Auffassung, daß das B-J-Protein ein Abbauprodukt größermolekularer Serumproteine durch die Tubulusepithelien ist.

WUHRMANN et al. (239) teilten 60 gesicherte Plasmozytome elektrophoretisch in folgende Gruppen ein:

- A. Plasmozytome mit normalem Serumeiweißbild oder höchstens unbedeutender Vermehrung der Alpha-Globulinfraktion (2 Fälle). Die BKS war nicht oder nur unbedeutend erhöht.
- B. Alpha-Globulin-Plasmozytome (10 Fälle), mit mäßiger bis starker Zunahme der Alpha-, meist auch der Beta-Fraktion und mäßiger bis starker BKS-Erhöhung. Es bestanden Übergänge zur Gruppe A. Bei 8 dieser Fälle handelt es sich wahrscheinlich um B-J-Plasmozytome mit reaktiver Alpha-Vermehrung.
- C. Beta 1-Globulin-Plasmozytome (10 Fälle).
- D. Beta 2-Globulin-Plasmozytome (15 Fälle).
- E. Gamma- Globulin-Plasmozytome (23 Fälle).

Aufgrund ihrer Untersuchungen kommen die Autoren zu folgenden Ergebnissen:

Es gibt kein einheitliches Krankheitsbild, das so grundverschiedene, monate- oder jahrelang unverändert bleibende Unterformen im eiweißchemischen Verhalten zeigt, wie das Plasmozytom. Dabei ist zu betonen, daß in der großen Mehrzahl der Fälle, besonders bei den Beta- und Gamma-Formen, nicht aber bei den Alpha-Formen, der Gesamteiweißwert im Blut erhöht ist. Die hitzelabilen B-J-Eiweißkörper kommen im Urin nur etwa in der Hälfte der Fälle von Plasmozytom vor.

Je unreifer und atypischer die Mehrheit der Myelom-Plasmazellen im Knochenmarkausstrich, umsomehr gehört das Myelom zur Alpha-Untergruppe, und je reifer und typischer die Mehrzahl der Myelomzellen, umsoeher gehört es zur Gamma-Globulinuntergruppe. In den beiden Beta-Globulinuntergruppen sind die Übergangsformen zu erblicken. Die Alpha-Globulintypen sollen mit der kürzesten Überlebensdauer einhergehen, während die Gamma-Globulintypen im allgemeinen eine relativ lange Lebensdauer haben sollen.

Im Rahmen einer Untersuchung über die Proteinurie verglichen WUHRMAN und WUNDERLY (241) die Serum- und Urinelektrophoresebilder beim Plasmozytom (6 Fälle), nephrotischen Syndrom und bei der chronischen Nephritis. Eines der untersuchten Plasmozytome zeigte eine Alpha-Globulinvermehrung und eine Hypo-Gamma-Globulinämie; das veranlaßte die Autoren, diesen Fall als Alpha-Myelom zu deklarieren. Nach dem Elektrophoresebild scheint die Alpha-Globulinvermehrung aber reaktiv zu sein. Die Patientin schied 0,3 g% Uroproteine aus, von denen nur 1,7 % Albumine waren. Trotz hoher B-J-Proteinausscheidung war die B-J-Kochprobe negativ. Die Hypo-Gamma-Globulinämie, die B-J-Proteinausscheidung und das Fehlen eines eindeutigen Paraproteingradienten machen es wahrscheinlich, daß es sich bei diesem Fall um ein B-J-Myelom handelt.

Die Autoren stellen weiter fest, daß die Uroproteine beim Plasmozytom überwiegend aus Globulinen neben wenig Albumin bestehen und eine größere Einheitlichkeit gegenüber den Serumproteinen zeigen, d.h. sie bestehen zumeist aus einer einzigen Unterfraktion. Die B-J-Kochprobe sei für die Diagnose einer B-J-Proteinurie nicht ausreichend, da sie in 2 Fällen negativ war, obwohl elektrophoretisch eine B-J-Proteinausscheidung vorlag.

SANDKÜHLER (197) beschreibt unter 25 Plasmozytompatienten 6 mit normalem Eiweißbild. Diese sollen hier kurz erwähnt werden:

1. Eine 66jährige Patientin wurde unter den Erscheinungen einer Hüftgelenksarthrose aufgenommen. Es wurde ein reifzelliges Plasmozytom diagnostiziert. Beobachtungsdauer 3 Jahre. Pentamidin-, Röntgen- und Stilbamidinbehandlung. Sediment: gelegentlich vereinzelt Leukozyten. Das maximale Konzentrationsvermögen betrug 1040, Rest-N 38 mg%, Hb 80 %, Gesamteiweiß im Urin 0,15 g%. Die Ringprobe im Urin war positiv. Im Urin fand sich elektrophoretisch eine Zacke zwischen Beta- und Gamma-Bereich. Gesamteiweiß im Serum 6,81 g%. Das Serum-eiweißbild war nahezu normal.
2. 43jähriger Patient mit niedrigdifferenziertem, unreifem Plasmozytom, Tumor und Spontanfraktur am Oberarm, röntgenologisch sonst nur noch im Schädel kleine Defekte. Krankheitsdauer 1 Jahr. BKS betrug 22/27, später 155/160, Rest-N kurz ante finem 120 mg%, Hb 75 %, positive Ringprobe. Serum-elektrophorese: geringe Alpha-Globulinvermehrung. Im Urin eine einzelne Proteinzacke zwischen Beta- und Gamma-Globulinen.
3. 70jähriger Patient mit reifzelligem lymphoid-retikulärem Plasmozytom und osteolytischen Herden im Skelett. Maximales Konzentrationsvermögen: 1016, Harnmengen um 1000 ml. Sediment: vereinzelt Leukozyten und Epithelien. Niereninsuffizienz unter salzfreier Trockenkost (Rest-N 62 mg%). Nach Aufhebung der Flüssigkeitsbeschränkung Abfall des Rest-N.

Erythrozyten 3,55 Mill., Thrombo: 108 000, BKS 45/74, Ringprobe positiv, Serum-Gesamteiweiß 7,42 g%, Serumelektrophorese: geringe Alpha-Globulinvermehrung. Im Urin einzelne Zacke im Gamma-Globulinbereich. Gesamteiweiß im Urin 0,79 g%.

4. 62jährige Patientin mit relativ gut ausgereiftem Plasmozytom und sogenannter Plasmazellenleukämie. Röntgenologisch bestand lediglich eine diffuse Osteoporose und am Schädel angedeutete kleine Herdchen. Diabetes mellitus mit auffällig hoher Schwelle. Harnmengen um 1000 bis 1500 ml. Rest-N 28 bis 36 mg%, Harnsediment: massenhaft Leuko, Hb 25 %, Leuko bis 24 600 mit 23 % Plasmazellen, die sehr atypisch sind, Thrombo: 143 000, Ringprobe positiv, Serumelektrophorese: fast normal, Gesamteiweiß im Serum 4,95 g%. Im Urin einzelne Zacke im Gamma-Bereich. Gesamteiweiß 0,72 g%.
5. 43jähriger Patient mit röntgenologisch deutlichen runden Herden in Schädelknochen und spontanen Rippenfrakturen. Sternalmark: fast ausschließlich stark vakuolisierte Plasmazellen. Hb betrug 80 %, Rest-N 28 mg%, Ringprobe positiv, neben sehr wenig Albumin Hauptzacke im Beta-Gamma-Bereich. Gesamteiweiß im Urin 0,3 g%. Gesamteiweiß im Serum 6,3 g%, Serumelektrophorese: Alpha-Globulin etwas vermehrt.
6. 63jährige Patientin mit atypischem, aber nicht sehr unreifem Plasmozytom unter dem Bild einer diffusen Osteoporose ohne Herde. Sediment: gelegentlich vereinzelt Leuko, Rest-N 22 mg%, Hb 60 %, Serum-elektrophorese: fast normal, Gesamteiweiß 4,85 g%, im Urin neben einer Hauptzacke zwischen Beta- und Gamma-Globulinen eine kleine Menge von Albumin und Alpha-Globulin, Gesamteiweiß 1,66 g%.

Von den 25 Patienten schieden 3 nur B-J-Protein aus, 5 weitere B-J-Protein und Spuren von Albumin, während in 7 Fällen außer B-J-Protein noch andere Proteine ausgeschieden wurden. Die übrigen Patienten schieden bei negativer Ringprobe ausschließlich langsam wandernde Proteine aus. Anhand dieser Befunde wäre an eine Schrittmacherfunktion der B-J-Proteine für andere Proteine zu denken. Der Autor kommt zu dem Schluß, daß beim Plasmozytom eine Begleitalbuminurie sehr selten, eine reine Albuminurie überhaupt nicht vorzukommen scheint. Die B-J-Proteine wanderten zwischen der Beta- und Gamma-Globulinbande. Die B-J-Proteinzacke in der Urinelektrophorese war schmal oder breit.

SNAPPER et al. (210) beschreiben unter 44 Plasmozytomfällen 13 Fälle mit geringen Serumelektrophoreseveränderungen - minor abnormalities. Davon schieden 10 B-J-Proteine aus. 4 dieser Fälle zeigten eine Hypo-Gamma-Globulinämie (einer 0 %), 2 eine Hypo-Proteinämie. 4 Patienten zeigten elektrophoretisch das Bild eines Alpha-Plasmozytoms. Bei einem Patienten war die Erkrankung durch eine Paramyloidose und eine Myelomniere, die zur Urämie führte, kompliziert, bei zweien durch einen Diabetes. Bei einem Patienten trat eine Plasmazellenleukämie auf. Die Patienten hatten keine kürzere Überlebenszeit als Patienten mit typischem Plasmozytom. Es bestand weder eine Beziehung zwischen Zelltyp und elektrophoretischer Paraproteinbeweglichkeit, noch zwischen ihr und dem klinischen Bild.

Beim Plasmozytom allgemein stellen sie folgende Punkte heraus:

Das Plasmozytom ist bei Männern doppelt so häufig als bei Frauen. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 20 Monate.

Pathologische Frakturen traten bei 59 der 97 Patienten auf, meist als Kompressionsfrakturen von Wirbeln. Bei 24 der Patienten traten palpable Plasmozytomherde auf, die gewöhnlich durch Perforation der Knochencortex durch die proliferierenden Myelomzellen zustande kamen. Eine Niereninsuffizienz zeigte sich vor allem bei Patienten mit B-J-Proteinurie. Alle Patienten, deren Niere bei der Autopsie eine Myelomniere aufwies, hatten B-J-Protein ausgeschieden. 55 % der Patienten mit B-J-Proteinurie hatten einen Harnstoff-N-Spiegel über 30 mg%, dagegen nur 24 % der Patienten mit negativer B-J-Kochprobe. Eine B-J-Proteinurie wurde bei 50 % der Patienten gefunden. Hohe Calcium-Werte im Serum sollen Zeichen eines fortgeschrittenen Stadiums und einer schlechten Prognose sein.

LEY (110) beschreibt 1954 9 histologisch gesicherte Plasmozytome. 2 Patienten zeigten eine annähernd normale Elektrophorese und schieden im Urin B-J-Protein aus. Bei ihnen lag wahrscheinlich ein B-J-Plasmozytom vor. Ihr klinisches Bild soll hier kurz geschildert werden:

1. 47jähriger Patient. Beginn der Beschwerden mit Ischialgien und Rückenschmerzen, Blässe und Gewichtsabnahme von 20 Pfund. Hb betrug 60 %, BKS 18/45, Rest-N 58 mg%, Serumelektrophorese: mäßige Vermehrung der Alpha 2-Globuline, was auch aus begleitenden entzündlichen Vorgängen erklärbar war. Gesamteiweiß 6,2 g%, B-J-Kochprobe positiv, Esbach 2 - 4 o/oo. Therapie: Stilbamidin, Antibiotica, kleine Bluttransfusionen ohne therapeutischen Effekt, Krankheitsdauer 15 Monate, Sektionsbefund: Plasmozytom mit multiplen Knochenherden.

2. 40jähriger Patient. Beginn mit ziehenden Schmerzen zu beiden Seiten des os sacrum und am Damm, Blässe und Eiweiß im Urin. Zwei Jahre lang nur ein Knochenherd im os pubis, dann plötzlich multiple Metastasierung. Schwere normochrome Anämie. BKS 12/26, Harnstoff 70 mg%, Urinsediment: öfters hyaline Zylinder, maximales Konzentrationsvermögen 1012, Serumelektrophorese: bei 2jähriger Beobachtung allmählich mäßige Zunahme der Gamma 2-Globuline. Gesamteiweiß 6,7 g%, Bence-Jones'sche Kochprobe positiv, Esbach 10 - 20 o/oo, das B-J-Protein wandert zwischen den Beta- und Gamma-Globulinen. Sternalpunktion: Diffus und in kleinen Häufchen Plasmozytomzellen, die nach ihren morphologischen Charakteristika als Übergangsformen zwischen lymphoiden Retikulumzellen und Plasmazellen angesprochen werden müssen. Starke Hyperplasie des myeloischen Gewebes. Therapie: 1 Pentamidin-, 3 Stilbamidinkuren, Bluttransfusionen. Dauer 3 Jahre.

Der Autor fand niemals ein normales Serumeiweißbild ohne B-J-Proteinausscheidung. In keinem der Fälle gelang der elektrophoretische Nachweis von B-J-Protein im Serum. Das Auftreten von B-J-Protein im Harn war nicht an einen bestimmten Plasmozytomtyp gebunden. Bei 3 Patienten fand sich eine konstante Erhöhung stickstoffhaltiger Substanzen im Serum. Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Reifezustand der Plasmozytomzellen und der Art des Verlaufs bzw. zwischen diesen und der Art der Serumeiweißveränderung feststellen.

OLHAGEN (147) verglich 1949 die Nukleinsäureverteilung in Plasmozytomzellen und das elektrophoretische Bild bei 16 Patienten.

Dabei konnte er die Fälle aufgrund der cytochemischen Analyse in 2 Gruppen einteilen:

Plasmazellulärer Typ A:

Zellen mit relativ kleiner Kern-Plasmarelation. Die RNS verteilte sich in dem Zytoplasma wie bei reifen Plasmazellen. Die Zellen besaßen stark RNS-haltige Nukleoli, die von einer dicken Schicht feulgenpositivem Chromatin umgeben waren. Diese Zellen sollen Plasmazellen mit einem gestörten Nukleinsäurestoffwechsel darstellen.

Myeloblastischer Typ B:

Zellen mit großer Kern-Plasmarelation. Das Zytoplasma besaß eine relativ hohe Konzentration an RNS mit gleichmäßiger Verteilung. Die RNS-haltigen Nukleolen waren extrem groß. In einzelnen Fällen fanden sich Transformationen dieses Zelltyps in nekrotische Formen. Die Zellen ähnelten insgesamt mehr einer malignen, undifferenzierten Zelle.

Elektrophoretisch konnten die Fälle in zwei entsprechende Gruppen eingeteilt werden:

1. 11 Fälle mit starker Globulinvermehrung und charakteristischer Vermehrung der Beta- oder Gamma-Globuline. Diese Fälle entsprachen dem zytochemischen Typ A.
2. 5 Fälle mit geringer Veränderung der Globuline, normalen Gesamteiweißwerten und positiver B-J-Kochprobe. 3 hatten eine Hypo-Gamma-Globulinämie. Diese Gruppe, bei der es sich wahrscheinlich um B-J-Plasmozytome handelte, gehörte zytologisch zur Gruppe B. Bei einem Fall fanden sich außerdem atypische Zellen und eine Paramyloidose, bei zweien einzelne Retikulumzellen.

Die Fälle mit vermehrten Serumglobulinen und B-J-Proteinen besaßen Typ A- und B-Zellen. B-J-Proteine fanden sich in 44 % aller Fälle; sie wanderten mit den Beta- und Gamma-Globulinen.

Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse vermuteten die Autoren, daß die Bildung eines höhermolekularen Globulins eine höhere Zelldifferenzierung benötigt als die eines mikromolekularen Proteins. In den normal gefärbten Ausstrichen spiegelten sich die Charakteristika der zwei Zelltypen in den meisten Fällen wider.

PUTNAM (85) untersuchte die Bildung und Ausscheidung des B-J-Proteins an einem Patienten ohne abnormes Serumprotein, aber mit B-J-Protein-Ausscheidung durch i.v.-Zufuhr von ^{14}C -Lysin. Der Patient hatte eine Hypoproteinämie von 4,8 g%, eine Alpha 2- und Beta-Globulinvermehrung und eine Hypo-Gamma-Globulinämie von 4,6 %. Hb 7,4 g%, Harnstoffclearance 24, erhöhter Harnstoff-N und Harnsäurespiegel. Die Erhöhung der Beta-Globuline war evtl. auf eine B-J-Proteinämie oder eine leichte Hämolyse zurückzuführen. Das B-J-Protein im Urin war ziemlich homogen, es wanderte als scharfe Bande mit Beta-Beweglichkeit in der Elektrophorese und in der UZ (3,4S) und kristallisierte bei verlängerter Dialyse mit destilliertem Wasser in der Kälte aus. Mit der DNP-Methode konnte keine Aminoendgruppe bestimmt werden. Das B-J-Protein gehörte zur antigeneitischen Gruppe A. Seine Ausscheidung betrug ca. 10 g/Tag und fand ohne Begleitproteinurie statt. Der Patient verstarb zwei Monate nach der Aufnahme an Urämie.

1961 untersuchte WALDENSTRÖM (228) 296 Patienten-seren mit elektrophoretischen M-Gradienten. Dabei fand er 7mal ausschließlich mikromolekulare Paraproteine im Serum. Die Diagnose lautete 6mal Plasmozytom und einmal fragliche Makroglobulinämie. Bei dem letzteren Fall hatte die M-Komponente einen ähnlich hohen Hexosegehalt wie die Makroglobuline. WALDENSTRÖM konnte keinen Unterschied zwischen den M-Komponenten der einzelnen paraproteinämischen Erkrankungen feststellen.

HÄLLEN (78) untersuchte elektrophoretisch und immun-elektrophoretisch die Häufigkeit von M-Gradienten bei 294 gesunden Personen über 70 Jahren. Dabei fand er 9mal M-Komponenten. 3 Patienten hatten ein Carcinom oder waren deswegen operiert worden. Bei keinem der Fälle konnte die Diagnose eines Plasmozytoms gestellt werden. 2 Patienten hatten eine leichte Vermehrung von normalen Plasmazellen im Knochenmark, ohne daß ein Grund dafür (chronische Infektionen, L.E.P., Leberzirrhose o.ä.) gefunden werden konnte.

Diese Fälle wurden als essentielle monoklonale Hyper-Gamma-Globulinämien bezeichnet.

Bei einer 70jährigen Patientin fand sich eine mikromolekulare M-Komponente. Die Patientin bekam vor 25 Jahren nach einer Myomoperation eine totale Hemiparese, die sich nur unvollständig zurückbildete. Die röntgenologische Untersuchung ergab keinen Anhalt für ein Plasmozytom. Der Hb-Wert betrug 12,3 g%, Leukos 5400, Thrombos 192 000, BKS 16, Gesamteiweiß 8,49 %. Im Serum fand sich eine M-Komponente von ca. 1,2 g% mit der Beweglichkeit von Alpha 2 - Beta 2 und eine leichte Hypo-Gamma-Globulinämie von 1,31 g%. Die Urinelektrophorese zeigte ein B-J-Protein. Das Knochenmark enthielt 4,8 % normale Plasmazellen.

HUHNSTOCK et al. (51) fanden unter 47 immunologisch untersuchten Paraproteinosen 16 symptomarme Paraproteinämien ohne klinisch richtungsweisende Symptomatik. Bei 5 der 47 Fälle handelte es sich um mikromolekulare Plasmozytome ohne M-Gradienten in der Serumelektrophorese. 4 davon hatten ein typisches cytologisches Bild und einen typischen Röntgenbefund. Die BKS war nur bei einem Patienten höher als 50. 4 Patienten hatten Hb-Werte unter 12 g%. Eine weitere mikromolekulare Paraproteinämie ohne M-Gradient in der Serumelektrophorese fand sich unter den symptomarmen Fällen. Es handelte sich um eine 62jährige Patientin, die bisher über 9 Jahre beobachtet werden konnte. Der Knochenmarksbefund war typisch für ein Plasmozytom. Hb betrug 13,3 g%, die BKS 8/21, das Gesamteiweiß 5,9 g%. Das röntgenologische Bild, der Serum-Ca-Wert, die Gerinnungsverhältnisse, die Nierenfunktion und die Fundusgefäße waren niemals pathologisch verändert. Die Patientin wurde nicht behandelt. Die Autoren fanden neben dem typischen B-J-Protein ein zusätzliches Mikroprotein von 10 - 15 000 MG, das mit einem Glycoproteid kombiniert war. Es wurde mit Sephadex G25 als kh-freies Peptid isoliert und war immunelektrophoretisch durch eine typische Präzipitationslinie charakterisiert.

JUNGO (94) beschrieb 1962 ein sogn. atypisches Plasmozytom bei einer 65jährigen Frau. Sie litt seit Jahren an rheumatoiden Schmerzen in Hüft-, Schulter- und Steißbeingegend. Außerdem hatte sie seit Jahren Beinödeme und klagte über Inappetenz und gelegentliche Anstrengungsdyspnoe. BWS und Thorax waren klopf- und druckempfindlich. Es bestand eine hochgradige Osteoporose im Bereich der BWS und LWS mit Fischwirbelbildung. Hb 68 %, Leuko 6 800.

In der Elektrophorese fand sich eine Verminderung der Albumine und Gamma-Globuline und eine hohe Alpha 2-Zacke. Im Urin wurde Albumin nachgewiesen. Die B-J-Kochprobe war mehrmals negativ. Die Immunelektrophorese des Serums zeigte mit AHS vom Pferd im Beta 2-Globulinbereich eine zusätzliche pathologische Präzipitationslinie, die in die Gamma-Globulinlinie einmündet. Die Beta 2A- und Beta 2M-Präzipitationslinie fehlten, die Gamma-Globulinlinie war anodisch leicht verkürzt. Es wurde durch quantitative, immunchemische Gamma-Globulin- bzw. Siderophilinbestimmung auf der Ouchterlony-Platte eine Hypo-Gamma-Globulinämie und eine Hypo-Siderophilinämie festgestellt. Die Urin-Immunelektrophorese zeigte mit Pferdeimmunserum eine B-J-Präzipitationslinie. Im Sternalpunktat fand sich eine deutliche Vermehrung atypischer polymorpher Plasmazellen: z.T. fanden sich kleine chromatindichte zytoplasmaarme Zellen, z.T. große Formen mit hellblauem Zytoplasma, lockerer Chromatinstruktur und großen Nukleolen. Dazwischen kamen Übergangsformen vor. Die Myelopoese war stellenweise stark verdrängt, die Megakaryozyten nicht vermindert. Im peripheren Blutbild fanden sich eine Anisozytose, Makrozytose, Ovalozytose und Poikilozytose sowie Bakteriozyten. Auf 200 Leukozyten wurden 4 kleine atypische Plasmazellen gezählt.

SOLOMON et al.(216) fanden unter 69 Patienten mit Plasmozytom 10mal erhöhte B-J-Protein-Spiegel (0,3 - 1,8 g%) im Serum. Bei einem Patienten fand sich außerdem ein IgG-Myelomprotein. Bei 4 Seren fand sich eine abnorme Zacke in der Serumelektrophorese. Bei den anderen Seren waren die Beta- oder Alpha-Globuline vermehrt, aber ohne eine besondere Zacke zu zeigen. In der Immunelektrophorese zeigte sich bei allen Fällen eine B-J-Präzipitationslinie. Die übrigen Immunglobuline waren meistens vermindert.

Bei den B-J-Proteinen handelte es sich 6mal um Typ II, 3mal um Typ I. In der Stärkegelelektrophorese wanderten die B-J-Proteine im allgemeinen als einzelne Bande in der Gamma- bis Präalbuminregion. Die Sedimentationskonstanten der isolierten B-J-Proteine variierten zwischen 3,4 - 4,2S. Die 6,6S Globuline waren vermindert, die 4S-Komponente oft erhöht. B-J-Proteine wurden bei 4 Patienten auch im Liquor gefunden, und bei einem Patienten im Pleuraerguß. Die isolierten B-J-Proteine aus Serum und Urin zeigten die gleiche Beweglichkeit in der Elektrophorese und die gleiche Anzahl Banden in der Stärkegelelektrophorese. Im Ouchterlony-Doppeldiffusionstest waren Serum- und Urin-B-J-Protein identisch. Die B-J-Kochprobe in der Modifikation nach PUTNAM war in allen Fällen positiv. Es fanden sich 2 pH-Präzipitationskurven, die jeweils bei Serum- und Urin-B-J-Protein übereinstimmten.

Bei allen B-J-Proteinen des Typs I und bei 2 B-J-Proteinen des Typs II präzipitierte das B-J-Protein im Serum beim Erhitzen auf 56°. Die B-J-Protein-Ausscheidung betrug 4 - 32 g/Tag. Das Alter der Patienten lag zwischen 48 und 60 Jahren, und es handelte sich um 6 Männer und 3 Frauen. Die Überlebensdauer von der Diagnosestellung an variierte zwischen einer Woche und 3 1/2 Jahren. Die mittlere Überlebensdauer betrug 10 1/2 Monate von der Diagnosestellung und 16 1/2 Monate vom Beginn der Symptome. Alle Patienten hatten osteolytische Herde und 5 Patienten mehr als 11 mg% Ca im Serum. Bei allen Patienten war der Hb-Wert geringer als 12 g% und eine erhöhte BKS vorhanden. Bei 2 Patienten zeigte die Sektion plasmazelluläre Infiltrate in Leber, Milz und Nieren. Bei 4 Patienten herrschten Plasmazellen mit exzentrischem Kern und feiner Chromatinstruktur vor. Bei 4 Patienten hatten die Zellen mehr lymphozellulären Charakter mit einem großen zentralen Kern und wenig Zytoplasma.

Bei einem Patienten hatten die Zellen das Aussehen von Reticulumzellen, bei einem anderen Patienten mit Ausschwemmung der pathologischen Zellen ins Blut veränderte sich das Aussehen der Zellen innerhalb von 3 Jahren; anfänglich überwogen kleine reife Lymphozyten, die später von mittelgroßen Lymphozyten mit einem zentralen Kern abgelöst wurden. Zuletzt fanden sich 50 % Plasmazellen mit exzentrischem Kern. Mit Immunfluoreszenzmethoden konnte festgestellt werden, daß die beiden letzten Formen B-J-Proteine enthielten. Alle Patienten hatten einen gewissen Grad von Niereninsuffizienz, 2 Patienten eine kochsalzverlierende Nephropathie. Die morphologische Untersuchung bei 5 Patienten zeigte tubuläre Zerstörungen und Eiweißzylinder in vielen Tubuli.

Einige der Zylinder waren von Riesenzellen umgeben. Bei 2 Patienten fanden sich Kalkablagerungen in der Niere. Bei einem Patienten war die Niere plasmazellulär infiltriert. Bei einem Patienten fand sich eine chronische interstitielle Nephritis. Der Grad der morphologisch sichtbaren Niereninsuffizienz stand in keinem Zusammenhang mit der B-J-Protein-Ausscheidung, jedoch mit dem Anstieg der B-J-Proteine im Serum.

Zusammengefaßt unterschied sich das klinische Erscheinungsbild, der Verlauf und die therapeutische Beeinflußbarkeit nicht von anderen Plasmozytompatienten, außer im Grad der Niereninsuffizienz. Die ersten Symptome waren Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Rippenfrakturen, Infektionen und Anämie.

Als Todesursachen wurden Lungenembolie, Hämothorax bei einem Patienten mit Plasmazelltumor, der in den Pleura-raum eingewachsen war, Bronchopneumonien, Urämie und plötzlicher Atemstillstand angegeben.

PRIBILLA et al. (172) beschrieben in einer Untersuchung über die Pathogenese der Anämie beim Plasmozytom und der Makroglobulinämie-Waldenström unter 14 Fällen eine Patientin mit Bence-Jones-Plasmozytom. Das Gesamteiweiß betrug 5,8 g%, die Papierelektrophorese war unauffällig. In der Immunelektrophorese stellte sich im Serum eine B-J-Präzipitationslinie dar, die BKS betrug 20/45, Erys 2,7 Mill., Hb 9,9 %, Hkt 34, Retikulozyten 74 000/mm³, Serum-Fe 102 Gamma%. Die Leber war um 1 cm vergrößert. Die Diagnose war histologisch gesichert. Der Erythrozytenabbau war bei dieser Patientin normal.

BRITTINGER und KÖNIG (28) fanden unter 5 500 untersuchten Patienten 18 mit Paraproteinämie, 10 davon wiesen das Vollbild eines Plasmozytoms auf oder eines M. Waldenströms. Bei einer 63jährigen Frau fanden sich im Knochenmark massenhaft Plasmazellen, es bestand eine Osteoporose und osteolytische Destruktionen. Das Gesamteiweiß betrug 7,4 g%, die BKS 45/85. In der Papierelektrophorese fehlte ein M-Gradient. Es lag eine immunologisch gesicherte B-J-Proteinurie vor.

HARRISON (82) untersuchte die Proteinausscheidung bei 9 Patienten mit Plasmozytom, einem Patienten mit M. Waldenström, einem Patienten mit Fanconi-Syndrom und einem Patienten mit akuter Glomerulonephritis. 5 Patienten hatten als einzige Proteinanomalie eine B-J-Proteinurie (3 Männer, 2 Frauen). Einer davon zeigte klinisch ein Fanconi-Syndrom (s. auch 81). Bei zweien der Patienten bestand eine Hypoproteinämie, keiner zeigte in der Serumelektrophorese einen Extragradienten. 3 der Patienten hatten eine Niereninsuffizienz. Die Proteinausscheidung betrug 3 - 10 g/Tag.

Die B-J-Proteine wanderten im Gamma-Beta-Bereich. Es handelte sich um 3 Kappa- und 1 Lambda-B-J-Protein. Die B-J-Protein-Kochprobe in der Modifikation nach PUTNAM war bei allen Fällen positiv. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug 17 Monate.

Es fanden sich zwei Gruppen von B-J-Proteinen mit verschiedenen Molekülradien 24 und 31 Å; außerdem einige B-J-Proteine mit Zwischenwerten. 24 Å-Radien überwogen bei den Kappa-B-J-Proteinen. Es bestand keine strenge Korrelation zwischen Molekülradius und Clearances, da evtl. Monomere nach Passieren der Membran aggregieren oder Dimere disaggregieren. Die Clearances der B-J-Proteine betrugen 9 - 50 % der Kreatinin-Clearances

SCHEURLIN (201, 202) fand unter 120 gesicherten Plasmozytomen 10 B-J-Plasmozytome, d.h. Plasmozytome ohne abnorme IgG- oder IgA-Globuline, jedoch mit B-J-Proteinurie und B-J-Proteinämie. Es handelte sich um 6 Männer und 4 Frauen zwischen 56 und 68 Jahren. 4 Patienten wurden mit Verdacht auf Malignom aufgenommen. Bei einer bestand außerdem Verdacht auf Phenacetinniere. Bei einem Patienten führten Erbrechen, Kachexie und ein Ischiassyndrom zur Aufnahme. Der Verdacht auf Phenacetin-Nierenschädigung und das Erbrechen stellten sich als präurämische Zeichen bei Myelomniere heraus. Ein Patient klagte über unklare Kreuzschmerzen. Ein weiterer wurde wegen Osteochondrose, Anämie, Neuralgien und zur Abklärung einer zunehmenden Müdigkeit aufgenommen. Ein Patient kam wegen einer Rippen-Spontanfraktur und Anämie zur Aufnahme. Die endgültige Diagnose lautete einmal Reticulum-Zellsarkom und 9mal Plasmozytom. Die BKS war nur bei einem Patienten kurz vor dem Tod stark erhöht, 7mal mittelstark beschleunigt ohne hohe Initialsenkung und 1mal normal.

Im Röntgenbild fanden sich Osteolysen (7mal) und Osteoporose (8mal). 5 Patienten erlitten während ihrer Krankheit Spontanfrakturen der Rippen und 3 Kompressionsfrakturen an Wirbelkörpern. Bei 4 der 10 Patienten blieb trotz Befalls anderer Skeletteile die Schädelskalotte ohne Veränderungen. 8 der Patienten hatten eine ausgeprägte Anämie. Die Leukozytenzahlen und die Zusammensetzung des weißen Blutbilds wiesen keine Abweichungen von der Norm auf. Nur bei 7 Patienten konnte die Diagnose aus dem Sternalmarkpunktat gestellt werden. Bei einem Patienten war der Sternalmarksbefund unauffällig. Bei einem weiteren fand sich eine leichte Vermehrung retikulärer und plasmazellulärer Elemente. Die Rippenexcision eines Patienten ergab ein retikulumzellhaltiges Sarkom, dabei die Sternal- und Beckenkamm-punktion bei 2maliger Untersuchung unauffällig. Das Knochenmark von 4 Patienten wies überwiegend unreife Plasmazellen auf. Bei einem weiteren Patienten fanden sich 69 % Retikulum-, 15 % Plasmazellen und reichlich Übergangsformen zwischen lymphatischen Retikulum- und Plasmazellen. Das Sternalmark eines Patienten zeigte 37 % Plasmazellen mit zahlreichen unreifen Formen. Ein anderer Patient wies 28 % Plasmazellen mit Vorstufen auf, ein weiterer über 60 % Plasmazellen, plasmazelluläre Retikulumzellen und lymphatische Retikulumzellen. SCHEURLER findet die Häufigkeit von Übergangsformen zu Retikulumzellen und lymphatischen Retikulumzellen bemerkenswert. Bei 7 Patienten war die Nierenfunktion gestört. 3 Patienten verstarben an Urämie, sie hatten alle erhöhte Serum-Ca-Werte. Bei zweien dieser Patienten ergab die histologische Untersuchung eine Myelomniere mit intratubulären Kalkdepots. Bei einem Patienten fanden sich vereinzelt hyalinisierte Glomeruli als Folge einer Arteriosklerose.

Patienten ohne gestörte Nierenfunktion zeigten auch eine relativ geringe Anämie, wenig Skelettveränderungen und nur mäßige Beschleunigung der BKS. Ein Patient wies in der Nierenbiopsie einen normalen Befund auf. Die Serumeiweißwerte waren 6mal normal, 4mal vermindert. Bei einem Patienten fand sich ein schmaler, hoher M-Gradient mit der gleichen Beweglichkeit wie das entsprechende B-J-Protein des Urins.

Bei den übrigen Fällen war die Alpha 2- und/oder Beta-Fraktion vermehrt. Bei allen fand sich eine Hypo-Gamma-Globulinämie. Die elektrophoretische Beweglichkeit der Harn-B-J-Proteine variierte vom Alpha 2- bis zum langsamen Gamma-Globulinbereich. Es fand sich stets eine Begleitproteinurie. Die B-J-Kochprobe war 2mal negativ. Zum immunoelektrophoretischen Nachweis des B-J-Proteins im Serum waren in 6 Fällen mehrere Versuche mit Verdünnungen oder mit anderen Antiseren notwendig. Bei 2 Patienten war immunoelektrophoretisch kein B-J-Protein im Serum nachweisbar. Einer von ihnen hatte eine normale Nierenfunktion, bei dem anderen war das Kreatinin im Serum erhöht. Bei einem Patienten stellte sich im Ansatz gegen monospezifisches Anti-Gamma-Globulinserum vom Kaninchen eine Ausbuchtung der Gamma-Globulin-Präzipitationslinie dar. In der Serumelektrophorese fand sich ein schmalbasiger Beta-Globulingradient. Die Stärkegelelektrophorese sprach dagegen nur für eine mikromolekulare Paraproteinämie. SCHEURLIN konnte mit diesem Verfahren bei allen Fällen B-J-Protein im Serum nachweisen.

Nach ihm ist ein B-J-Plasmozytom charakterisiert durch eine meist nur mittelstark beschleunigte BKS, ein normales oder leicht vermindertes Gesamteiweiß, das Fehlen einer Hyperproteinämie und des M-Gradienten in der Serumelektrophorese und eine Verminderung der Gamma-Globulinfraktion.

WILLIAMS et al. (236) fanden unter 110 Plasmozytom-patienten 21 % mit Hypo-Gamma-Globulinämie und ohne M-Gradienten in der Serumelektrophorese. 9 von 10 lebenden Patienten hatten erhöhte L-Kettenspiegel von 0,4 - 2,3 mg/ml, vorwiegend von einem Ketten-Typ. Bei einem Patienten fanden sich Spuren von IgA-Paraproteinen. Alle Patienten schieden B-J-Protein aus. Bei Patienten mit scharfem M-Gradienten fanden sich bei 11 % ähnlich hohe L-Kettenspiegel. Der höhere L-Kettenspiegel eines Typs im Urin korrespondierte mit dem L-Kettentyp des homologen Serumparaproteins. Es fanden sich oft beide L-Kettentypen im Urin. Bei 38 % von 16 Patienten mit Hypo-Gamma-Globulinämie fanden sich vorwiegend primitive Zellen, bei 12 % pleomorphe Zellen und bei 50 % reife Zellen. Für 43 Patienten mit M-Gradienten in der Serumelektrophorese fanden sich 16 % überwiegend primitive Zellen, 9 % pleomorphe Zellen und 75 % reife Zellen. Primitive Zellen waren charakterisiert durch eine hohe Kern-Plasma-Relation, reticuläres Aussehen und ein oder mehr prominente Nukleoli, die häufig zentral lagen. Die Zellen erinnerten oft an Vorstufen anderer Zellen des hämopoetischen Systems. Pleomorphe Zellen variierten in der Zellgröße, der Kern-Plasma-Relation und tendierten zu mehreren Nukleoli. Reife Zellen besaßen einen excentrischen Kern, hatten ungefähr gleiche Größe und waren zu Plasmazellen ausdifferenziert. Einige Zellen wiesen Nukleoli auf.

Ein Patient zeigte 2 L-Kettenkomponenten vom MG 33 900 und 11 600 vom Kappa-Typ. Die B-J-Protein-Ausscheidung betrug 1,5 - 13,2 g/Tag. Der Kappa-Typ war 6mal, der Lambda-Typ 2mal vertreten. Das Gesamteiweiß war 8mal erniedrigt, einmal normal. Bei 2 Patienten betrug das Serum-Ca mehr als 11 mg%. Bei 75 % der Patienten mit Hypo-Gamma-Globulinämie fand sich eine Einschränkung der Nierenfunktion gegenüber 70 % bei Patienten mit M-Gradienten.

Bei 6 der 8 Patienten mit alleiniger B-J-Paraproteinämie war die Nierenfunktion gestört. Es bestand keine direkte Korrelation zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz, der Menge der B-J-Protein-Ausscheidung und der Höhe der freien L-Kettenspiegel im Serum. Dagegen sank der L-Kettenspiegel, wenn die Ursache der Urämie - Dehydration, Hypercalcämie oder sek. Pyelonephritis - beseitigt werden konnte. Insgesamt fanden sich keine deutlichen Unterschiede im klinischen Bild der beiden Plasmozytom-Gruppen (mit und ohne M-Gradient). Die Autoren nehmen als Ursache für den erhöhten L-Kettenspiegel einen erfolglosen Versuch zur Synthese des gesamten Myelomproteins an. Die Unreife der Zellen soll dabei eine Rolle spielen. Weiterhin wird eine Suppression der H-Ketten diskutiert.

STUDER-WOBMANN et al. (220) fanden unter 18 immunoelektrophoretisch gesicherten Paraproteinämien ein Bence-Jones-Plasmozytom. Es handelte sich um eine 68jährige Patientin. Das Gesamteiweiß betrug 7,7 g%, die BKS 95/116. Die Serumelektrophorese zeigte einen M-Gradienten im Gamma-Bereich von 1,1 g%, die Immunelektrophorese eine B-J-Präzipitationslinie vom Typ I. Im Urin wurde B-J-Protein ausgeschieden. Das Sternalpunktat ergab ein Plasmozytom. Es bestand eine mäßige Niereninsuffizienz. Das Röntgenbild gab keinen Anhalt für die Erkrankung. An Komplikationen trat ein Pemphigus auf.

KLEMM (98) beschreibt anhand von 137 Patienten das Erscheinungsbild paraproteinämischer Erkrankungen. Er fand unter diesen 4 isolierte Mikroparaproteinämien. Es handelte sich klinisch bzw. symptomatologisch 3mal um ein Plasmozytom und einmal um eine maligne Lymphoreticulose.

Bei einem Patienten fand sich ein positiver Kälte-labilitätstest, 2 zeigten einen M-Gradienten in der Papierelektrophorese. Aus seinen Untersuchungen folgert KLEMM:

Die immunologische Charakterisierung erlaubt keinen Rückschluß auf das Vorliegen einer malignen Zellproliferation oder ihre vorherrschende Differenzierungsrichtung. Eine Verminderung der Paraproteine unter zytostatischer Behandlung ist im allgemeinen mit einem Rückgang der neoplastischen Zellproliferation und einer klinischen Besserung vergesellschaftet. In Einzelfällen können aber auch durch einen Entdifferenzierungsvorgang die proliferierenden Zellen die Fähigkeit zur Proteinsynthese eingebüßt haben. Vorherrschende morphologische Differenzierungsrichtung einer Hämoblastose und Paraproteintyp können sich im Laufe einer Erkrankung verändern.

ALPER (2) beschreibt eine 59jährige Patientin mit Cryo-B-J-Protein. Bei der Einlieferung klagte sie hauptsächlich über schwere Rückenschmerzen. Das Röntgenbild ergab Osteolysen im Schädel, in den Rippen, einigen Brustwirbeln und eine allgemeine Osteoporose. Das Hb betrug 11 g%, die BKS nach der Wintrobe-Methode 27, BUN 30 mg%, das Gesamteiweiß 5,3 g o/oo. Die Leukozyten- und Thrombozytenwerte und das Differentialblutbild waren normal. Die Serumelektrophorese zeigte eine starke Hypo-Gamma-Globulinämie. Im Knochenmark fanden sich 75 % Plasmazellen mit vielen unreifen Formen. Die Eiweißausscheidung betrug 2 g/Tag und bestand fast nur aus einer M-Komponente mit schneller Gamma-Beweglichkeit. Bei Einengung des Urins in der Kälte bildete sich ein Cryogel. Die B-J-Kochprobe war positiv. Während des Verlaufs kam es zu einer Rückenmarkskompression, die eine Laminektomie erforderlich machte und zu einem akuten Linksherzversagen, das sofort auf Digitalis und Nitroglycerin angesprochen

Die Patientin starb ein halbes Jahr nach der Diagnosestellung.

In der Stärkegelelektrophorese, der Ouchterlony-Analyse und in der Harnstoff-Äthanol-Stärkegelelektrophorese konnte gezeigt werden, daß es sich um Lambda-L-Ketten handelt. Die korrigierte Sedimentationskonstante des Urinproteins betrug 3,4S. Eine Gelbildung in 0,15M Salzlösung trat nur in Lösungen von Proteinkonzentrationen über 3,5 g% und in der Kälte ein. Die Gelbildung wurde begünstigt bei PH 9 und niedriger Ionenstärke. Bei der Cryogelbildung scheint also die Molekulargröße keine entscheidende Rolle zu spielen.

HARRISON und BLAINEY (81) beobachteten 2 männliche Patienten mit Fanconi-Syndrom des Erwachsenen und B-J-Protein-Ausscheidung ohne klassische Symptome des Plasmozytoms. Nur bei einem Patienten war die für das Fanconi-Syndrom typische Osteomalazie ausgebildet. Osteolysen fanden sich bei keinem Patienten. Ihr Knochenmarksbefund war normal. Die Nierenfunktion war entsprechend der klinischen Diagnose eingeschränkt. Bei beiden Patienten war die B-J-Kochprobe positiv. Gesamteiweiß, BKS und Serumelektrophoresebild waren normal. Die Urinelektrophorese zeigte bei beiden einen schmalbasigen Gradienten im Gamma- bzw. schnellen Gamma-Bereich von 33 %. Dazu wurden Proteine, wie sonst beim Fanconi-Syndrom zu 2 - 4 g bzw. 1 - 3 g/Tag, ausgeschieden. Die Immunelektrophorese des konzentrierten Urins zeigte in beiden Fällen ein starkes Überwiegen der Lambda-Ketten vom Kappa-Typ über den L-Typ. Im Serum fanden sich geringe Mengen von identischen Kappa-Ketten (0,02 bzw. 0,004 g/100 ml). Die Clearances für die Kappa-Ketten ergaben 14 bzw. 40 % der Kreatinin-clearances.

Histologisch übertraf die tubuläre Zerstörung die glomeruläre Schädigung. Nach Meinung der Autoren ist die tubuläre Schädigung sekundär durch die L-Ketten-Ausscheidung bedingt. Die Autoren zählen diese Form der Erkrankung zu den benignen essentiellen B-J-Proteinurien.

GAFNI et al. (68) beschreiben eine 65jährige Patientin, bei der ein großer, schmerzloser Tumor im Bereich der Hüfte und mehrere kleine in der Kopfhaut auftraten. Hb betrug 13,6 g%, Leuko 6 700, Gesamteiweiß 6,7 g%, Differentialblutbild, Harnstoff, Ca, Eisen und Bilirubin im Serum normal. Es bestand eine Proteinurie von 1 +. Die röntgenologische Untersuchung ergab einen normalen Befund. Bei der histologischen Untersuchung des operativ entfernten Tumors wurde ein Amyloidtumor diagnostiziert. 1 1/2 Jahre später traten schwere Rückenschmerzen auf. Das Knochenmarkpunktat ergab 14 % Plasmazellen. Elektrophoretisch fand sich eine Verminderung der Gamma-Globuline bei einem Gesamteiweiß von 7,0 g%. Es bestand eine Proteinurie von 1,5 - 1,8 g/l. Immunelektrophoretisch fand sich eine geringe Menge Typ II-B-J-Protein im Serum, eine große Menge im Urin. Die Rectalbiopsie ergab Amyloidablagerungen in den Blutgefäßwänden. Die Proteinurie nahm innerhalb von 6 Monaten bis auf 12 g/l zu, und die B-J-Kochprobe war jetzt positiv. Serum-elektrophoretisch bestand eine Gamma-Globulinverminderung und eine Alpha 2-Globulinvermehrung ohne typischen M-Gradienten. Die röntgenologische Untersuchung ergab eine allgemeine Osteoporose und zahlreiche osteolytische Läsionen. Bei der Knochenmarkspunktion fanden sich 25 % Plasmazellen und 4 % atypische Retikulumzellen. Die Behandlung mit Cortikosteroiden, Urethan und Alaninstickstofflost blieb ohne Erfolg. Eine Niereninsuffizienz trat nicht auf.

Elektronenmikroskopisch fand man in dem Tumorgewebe wenig Gefäße - was eine Entstehung durch Ablagerung eines Vorläufers aus dem Blut unwahrscheinlich macht - und keine Plasmazellen. Dagegen fanden sich Fibrozyten, Fibroblasten und selten Histiozyten. Die Amyloid-filamente im Tumor hatten einen Durchmesser von 50 bis 100 Å und zeigten eine periodische Struktur. Die Autoren vermuten, daß es sich bei dem Amyloid um eine Variante normaler Skleroproteine handelt, die von den Fibroblasten gebildet werden.

RUFFIE et al. (194) beschreiben unter 17 Plasmazytomen 4 B-J-Myelome. Alle Patienten hatten eine positive B-J-Kochprobe. 2 Patienten zeigten eine Hypoproteinämie, 3 eine mäßige bis starke Hypo-Gamma-Globulinämie. Die BKS war einmal normal, 3mal stark erhöht. Bei allen 4 Patienten konnte immunoelektrophoretisch eine B-J-Präzipitationslinie dargestellt werden. Die Beta 2A-Linie war abgeschwächt (3mal) oder normal (1mal). Die Gamma-Globulinpräzipitationslinie war 3mal abgeschwächt. 3 Patienten zeigten 31 bis 43 % unreifer Plasmazellen im Knochenmark, 1 Patient eine Plasmozytose von 20 % ohne Atypien. Beim ersten Patienten bestanden Ödeme der unteren Extremitäten mit dem Verdacht auf eine Herzinsuffizienz. Er hatte am Schädel einen großen, eindrückbaren Defekt, während die übrigen Skeletteile röntgenologisch ohne Befund waren. Das Urin-B-J-Protein zeigte Beta-Beweglichkeit und hatte eine Sedimentationskonstante von 3,1S.

Der zweite Patient, ein 66jähriger Mann, wurde wegen einer Urämie eingeliefert. Er hatte diffuse Knochen-schmerzen. Röntgenologisch bestanden eine multilakunäre Demineralisation des Schädels, Femurs, der Clavicula, der Rippen, des Humerus und zahlreiche Wirbelkompressionsfrakturen.

Im Knochenmark ließ sich neben unreifen Plasmazellen eine Paramyloidose des Stromas nachweisen. Das B-J-Protein wanderte mit den Gamma 2-Globulinen. Die dritte Patientin wurde wegen starker Rücken- und Knochenschmerzen aufgenommen. Röntgenologisch ergaben sich eine allgemeine Osteoporose, Wirbelzusammenbrüche von Th 7 und 10 und ein multilakunäres Aussehen der Rippen. Die Patientin hatte außerdem eine Hypercalzämie von 14,5 mg%. Das B-J-Protein wies elektrophoretisch Beta-Mobilität auf. Bei der vierten Patientin war die Diagnose schon vor 8 Jahren nach einem Zusammenbruch des 8. LWK bei bestehender diffuser Osteoporose gestellt worden. 3 Jahre später traten zahlreiche Osteolyse im Schädel, Becken, in der Wirbelsäule, der Tibia und der Fibula auf. Serum- und Urinelektrophorese enthielten einen Alpha 2-Gradienten. 6 Jahre nach der Diagnosestellung entwickelte sich bei der Patientin ein Pseudohyperparathyreoidismus mit 15,5 mg% Calcium und 40 mg/l Phosphat im Serum. Im Knochenmark fanden sich 20 % Plasmazellen ohne Atypien.

ZAWADZKI und EDWARDS (242) fanden unter 31 gesicherten Plasmozytomen 18 Fälle mit Paraproteinämie ohne klinische Zeichen eines Plasmozytoms oder M. Waldenströms. Bei 2 dieser Fälle war ausschließlich ein mikromolekulares Paraprotein vorhanden.

1. Ein 75jähriger Patient litt an einer Infektion des Urogenitaltraktes und einer ausgeprägten Anämie (Hb 10 g%). Elektrophoretisch wurde im Serum ein kleiner Beta-Sondergradient, immun-elektrophoretisch eine B-J-Paraproteinämie vom Kappa-Typ festgestellt. Im Urin wurden neben B-J-Protein alle Proteine in geringen Mengen ausgeschieden, die B-J-Kochprobe war positiv.

Die Leuko betrugen 16 100, BKS 55, Ca, BUN, Harnsäure und Gesamteiweiß waren normal. Im Knochenmark fanden sich 2 bis 5 % Plasmazellen und einige atypische Zellen. Die Beobachtungszeit betrug 9 Monate.

2. Der zweite Patient war 78 Jahre alt und wies in der Serumelektrophorese auch einen kleinen Beta-Gradienten, in der Immunelektrophorese eine B-J-Präzipitationslinie vom Kappa-Typ auf. Das Gesamteiweiß war normal. In der Urinelektrophorese wurden neben einem zusätzlichen Beta-Gradienten sämtliche Proteine gefunden. Die B-J-Kochprobe war positiv. Zur Erstuntersuchung führte eine Fraktur der linken Beckenschaufel. 5 Jahre später wurde eine transurethrale Prostatektomie durchgeführt. Hb betrug 8 g%, Leuko 10 000, BKS 42, Ca 11 mg%, BUN 36 mg%. Das Knochenmark zeigte 2 bis 5 % Plasmazellen. Der Patient wurde weitere 3 Jahre ohne Veränderung des Befundes beobachtet.

Alle 18 Patienten zeigten keine röntgenologischen Veränderungen. Bei 8 Patienten wurde eine relativ konstante Anämie gefunden. Bei keinem Patienten trat eine Niereninsuffizienz auf, auch nicht bei B-J-Proteinausscheidung, die allerdings niemals hoch war. 15 der Patienten litten an einer chronischen Infektion der Leber, des Gallengangsystems oder des Urogenitaltraktes; dieser Befund wäre als pathogenetischer Faktor in Betracht zu ziehen. Die Autoren bezeichnen ihre Fälle als "lanthanic plasma cell myeloma with dysimmunoglobulinemia".

CARBONE et al. (32) untersuchten den Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit, verschiedenen klinischen Manifestationen und den anomalen Proteintypen an 112 Patienten mit gesichertem Plasmozytom.

Eine genaue biochemische Analyse des Serums und Urins wurde bei 104 Patienten durchgeführt. Es handelte sich um 47 % Männer und 53 % Frauen. Es ließ sich keine Beziehung zwischen Alter, Geschlecht und Prozentsatz von Plasmazellen zur Überlebenszeit herstellen; entscheidend waren jedoch Hb-Wert, Serum-Calzium, BUN und "performance status" (Maß für den Schweregrad der Erkrankung) bei der Aufnahme.

Die mittlere Überlebensdauer für alle Patienten nach der Diagnosestellung betrug 17 Monate. Die Überlebenszeit eines Patienten scheint mehr von seinem Zustand zum Zeitpunkt der Diagnose abzuhängen, als von Änderungen während des Verlaufs unter der Therapie.

Von den 104 Patienten zeigten 90 ein abnormes Serumprotein, 9 davon hatten ausschließlich eine Erhöhung des L-Kettenspiegels im Serum. Es handelte sich 4mal um Kappa-Ketten, 5mal um Lambda-Ketten. Von den 14 Patienten ohne Serumabnormität hatten 8 eine positive B-J-Kochprobe. Von den Patienten mit nur erhöhtem L-Kettenspiegel hatten 44 % einen performance status von 2 oder mehr, 67 % einen Hb-Wert unter 9 g%, 78 % ein BUN über 30 mg% und 33 % einen Serumcalziumwert von mehr als 12 mg%. Bei den IgG-Plasmozytomen lauteten die Werte 44 %, 32 %, 14 % und 8 % und bei den IgA-Plasmozytomen 65 %, 39 %, 33 % und 47 %. Dennoch unterschieden sich die Überlebenszeiten der Patienten mit verschiedenen Proteinabnormalitäten und mit Kappa- oder Lambda-Myelomproteinen nur geringfügig. Das Fehlen oder die Anwesenheit eines Paraproteins oder B-J-Proteins scheinen also keinen Einfluß auf die Häufigkeit der Schädigung von Niere, Knochenmark und Skelettsystem sowie auf die Häufigkeit von Infektionen und auf die Überlebenszeit zu haben. 16 Patienten wurden von der Diagnosestellung an mit Cyclophosphamid oder Phenylalaninstickstofflost behandelt.

Die mittlere Überlebenszeit betrug 23 Monate. Bei 10 Patienten trat ein Therapieerfolg ein. 19 Patienten erhielten dieses Medikament irgendwann einmal während des Verlaufs; es trat 4mal eine objektive Besserung auf. Die mittlere Überlebenszeit dieser Patienten und der unbehandelten Patienten betrug 14 Monate. Eine unterschiedliche Beeinflußbarkeit bei verschiedenen Paraproteintypen fand sich nicht.

PATAKALVI und BACKHAUSZ (159) beschreiben anhand von 17 Plasmozytompatienten Möglichkeiten der Diagnose und Therapie des Plasmozytoms. Als häufigste Einweisungsgründe fanden sich Knochenschmerzen, Wirbelkompressions-symptome und Rippenfrakturen. Bei einer zweiten Gruppe von Patienten traten gehäuft Atemwegsinfektionen auf. 2 Patienten wurden zur Abklärung einer stark beschleunigten BKS eingewiesen. In einem Drittel der Fälle fand sich eine Paraproteinurie. Bei 10 von 11 Patienten bestand eine schwere Störung der Antikörpersynthese. Das zeigte sich klinisch in häufigen Atemwegsinfektionen. Die Schädigung der Antikörpersynthese betraf fast ausnahmslos alle 3 Immunglobulinklassen. Bei einer 63jährigen Patientin fand sich ein mikromolekulares Plasmozytom. Die Patientin wurde wegen Schmerzen in der Lendengegend aufgenommen. Sie stand schon vorher wegen einer Osteoporose in Behandlung. Die BKS betrug 15 mm, Ery 4,1 Mill., Leuko 3 400, Gesamteiweiß 6 g%, Alb. 63 %, Alpha 1 5 %, Alpha 2 10 %, Beta 12 %, Gamma 10 %, im Harn B-J-Proteine. In der Immunelektrophorese keine B-J-Präzipitationslinie, IgG und IgM vermindert, IgA normal. Im Sternalpunktat fand sich eine wesentliche Plasmazellvermehrung. Es bestand eine Osteoporose der Wirbelsäule und des Schädels sowie Osteolysen im Bereich der Rippen und der Scapulae.

RITTMAYER und SCHLACHETZKI (188) berichteten kürzlich über einen Patienten mit Paramyloidose, Makroglossie und Karpaltunnelsyndrom. Bei dem 59jährigen Patienten standen zunächst das Karpaltunnelsyndrom beider Hände und die Makroglossie im Vordergrund. Außerdem erlitt der Patient einen Hinterwandinfarkt kleineren Ausmasses. Bei der histologischen Untersuchung wurde Amyloid entlang der kollagenen Bg-Fasern und in der Wand von Zungen-Arterien und -Venen gefunden. Außerdem wurde Paramyloid im Bereich der Haut der Fingerbeeren und in der Rectumschleimhaut nachgewiesen, jedoch nicht im Leber- und Milzgewebe.

Die Autoren ordnen diese Amyloidose der perikollagenen Ablagerungsform nach Missmahl zu.

Die röntgenologische Untersuchung des Skelettes ergab eine auffällige Osteoporose des Achsenskelettes sowie Osteolysen im os temporale und os occipitale.

EKS 11/25, Serumkreatinin und Kreatininclearance waren normal, die Kongorotprobe negativ. Esbach 11 o/oo.

B-J-Kochprobe negativ. Gesamteiweiß 6,6 g%, Elektrophorese: Alb 60 %, Alpha 1 3 %, Alpha 2 11 %, Beta 14 %, Gamma 12 %. Immunelektrophoretisch wurde neben einer mikromolekularen Paraproteinämie eine Verminderung der normalen Immunglobuline gefunden. Im Sternalpunktat imponierte ein hyperplastisches Mark mit gesteigerter, reifungsgestörter Erythropoese, ohne einen Anhalt für Plasmozytom.

EKG: Sinusrhythmus, Zeichen eines nicht transmuralen Vorderwandspitzeninfarktes, links präkordiale Störung der Erregungsrückbildung vom Innenschichttyp. Die Autoren halten aufgrund der Anamnese und des EKG-Befundes Paramyloidablagerungen im Herzmuskel für möglich. Ein halbes Jahr später entwickelte sich im Sternalmark das typische Bild eines diffusen Plasmozytoms.

ZAWADZKI et al. (243) untersuchten 200 Seren von 170 Plasmozytomen, 20 Prämyelomen, einem solitären Plasmozytom, 8 primären Makroglobulinämien und einem Lymphosarkom elektrophoretisch und immunoelektrophoretisch. Dabei fand sich in 55 % ein M-Gradient im Gamma-Globulinbereich, in 25 % im Beta-Globulinbereich und in 1 % im Alpha-Globulinbereich. In 8,5 % fand sich ausschließlich eine Hypoglobulinämie und in 10,5 % ein normales Serumeiweißbild. Immunelektrophoretisch bestand in 53 % eine Gamma G-, in 28 % eine Gamma A-, in 3,5 % eine Gamma M-, in 1 % eine Gamma D-, in 12,5 % eine mikromolekulare Paraproteinämie, in 1,5 % eine Doppelparaproteinämie und in 0,5 % war das Paraprotein nicht bestimmbar. Das Verhältnis der Kappa- zu den Lambda-Ketten war bei den mikromolekularen Paraproteinämien 15/9, bei einem Fall war der Kettentyp nicht zu bestimmen. Bei den mikromolekularen Paraproteinämien wanderte das pathologische Protein 1mal im Gamma-Bereich und 6mal im Beta-Bereich. Es fanden sich bei 6 der 25 Fälle normale Serumeiweißbilder, gegenüber 7 % bei den anderen Paraproteinämien und 12 Fälle mit Hypo-Gamma-Globulinämie gegenüber 3 % bei anderen Paraproteinämien. Ein Immunglobulinmangel fand sich in 73 % aller Fälle. Bei den B-J-Proteinämien bestand er bei 20 von 25 wenigstens bei einem der Immunglobuline, und 11 hatten einen Immunglobulinmangel aller drei Klassen.

MÄHR et al. (115) beschrieben 1966 eine Patientin, deren erste Krankheitssymptome durch ein Karpaltunnelsyndrom hervorgerufen wurden. Weiterhin bestanden Kreuzschmerzen, Arbeitsdyspnoe und gelegentlich Beinödeme.

Bei der ersten Untersuchung fanden sich ein uncharakteristisches systolisches Geräusch über der Herzspitze, vereinzelt Extrasystolen und eine Frequenz von 110/Minute. Es bestand eine Klopfempfindlichkeit der mittleren BWS. An der Beugeseite der Fingerendglieder beider Hände fanden sich stecknadelgroße, nur selten gering erhabene weiße Rundherde. Histologisch wurde aufgrund der mikromorphologischen Befunde, des perikollagenen Ablagerungstyps und der Farbreaktionen die Diagnose 'Paramyloidose' gestellt. Röntgenologisch fand sich eine hochgradige Osteoporose des gesamten Skelettsystems. Die BKS betrug 9/12, Gesamteiweiß 5,4 g%, Gamma-Globuline 16,6 %. Ein halbes Jahr später entwickelte sich eine ausgeprägte Makroglossie und Beinödeme beiderseits. Röntgenologisch fand sich eine weitgehende Zerstörung des rechten Oberschenkelhalses mit völliger Kontinuitätsdurchtrennung zwischen Kopf und Trochanter; außerdem kleinfleckige zystische Aufhellungen im rechten und linken Femur und in beiden Oberarmknochen. Die BKS betrug 8/21, Hb 12,8 g%, Ery 3,49 Mill., Leuko 8 600, Differentialblutbild normal, orale Zuckerbelastung pathologisch, Kongorotprobe negativ, Gesamteiweiß 5,2 g%, Alpha 2 12,9 %, Gamma 7,6 %. Immunelektrophorese: Spuren von B-J-Proteinen im Serum und Urin, Bence-Jones-Kochprobe positiv, Sternalpunkttest: sclerisches Knochenmark, völlig atypische Myelomzellen, saure Phosphatasereaktion der Myelomzellen: "hoch"-positiv. Im Knochenmark, in der Leber und Rektumschleimhaut kein Anhalt für Amyloidablagerungen.

Diagnose: plasmazelluläres B-J-Myelom mit zystischer und diffuser Knochendestruktion, Spontanfraktur des Oberschenkels, Paramyloidosis cutis miliaris, Makroglossie durch tumorförmiges Amyloid, Infiltration

der Submandibulardrüse, Karpaltunnelsyndrom und digitalisrefraktäre Herzinsuffizienz, wahrscheinlich durch Amyloidablagerung bedingt. Die Therapie erfolgte mit Cyclophosphamid, Östradiol und anabolen Substanzen. Es wurden täglich 900 E Hyaluronsäure in die Zunge injiziert, worauf nach 6 Wochen eine subjektive Besserung auftrat.

Die Autoren diskutieren die Problematik und die Beziehungen zwischen der Plasmazellproliferation, den Serum-eiweißveränderungen, der Amyloidablagerung und rheumatischer Arthritis.

MEIERS und GEHRMANN (124) beschrieben einen malignen Zoster bei normoproteinämischem Plasmozytom (B-J-Plasmozytom). Die 64jährige Patientin stand seit einem Jahr wegen eines Plasmozytoms mit Spontanfrakturen, typischem Röntgen- und Sternalmarkbefund unter Urethan- und Primobolanbehandlung. Innerhalb von 5 Tagen entwickelte sich unter Fieber und Schüttelfrösten ein schmerzhafter Bläschenausschlag am linken Arm und Thorax. Die Untersuchung ergab eine mäßige Kachexie, eine Emphysebronchitis und Zeichen leichter Herzinsuffizienz. RR 160/80, Leber gering vergrößert. Röntgenologisch bestand eine allgemeine, teils herdförmige Osteoporose und ein "Schrotschußschädel". Im Sternalmark fand sich eine dichte Durchsetzung mit teilweise atypischen Plasmazellen. BKS betrug 20/55, Hb 12 g%, Ery 3,14 Mill., Leuko 5 400, Urin: Eiweiß ++. B-J-Kochprobe 3mal negativ, Gesamteiweiß 5,2 g%. Capillärelektrophorese: Alb. 52 %, Alpha 1 4 %, Alpha 2 9 %, Beta 11 %, Gamma 24 %. Kryoglobuline ++. Immunelektrophorese: bei 4 - 6ständiger Diffusionszeit B-J-Präzipitationslinie vom Kappa-Typ, die später wieder verschwindet. Urinelektrophorese: isolierte Bande mit Gamma-Beweglichkeit. Urinimmunelektrophorese: typisches Bild der B-J-Proteinurie. Im Ouchterlony-Test ließ sich das Uroprotein als B-J-Protein identifizieren.

Verlauf und Beobachtung: Absetzen des Zytostatikums, symptomatische Behandlung, Virusstatikum CG 662, Gammavenin ohne therapeutischen Erfolg. Am 8. Tag Nekrose der erkrankten Hautpartien, stellenweise Gangrän, gleichzeitig Ausbreitung eines varioliform-hämorrhagischen Zosterexanthems (*Zoster multiplex nekroticans*). Zur selben Zeit Parotisschwellung, die wahrscheinlich durch das Zostervirus hervorgerufen wurde. Vom 12. Tag an Ausbildung eines präurämischen Zustandes, Harnstoff 165 mg%; am 35. Tag starb die Patientin unter den Zeichen einer septischen Cystopyelitis mit Urämie und Herz-Kreislaufversagen. Der Obduktionsbefund bestätigte die Diagnose eines generalisierten Plasmozytoms mit typischer Plasmozytomniere. Paramyloid konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Autoren glauben, daß hauptsächlich 2 Momente für die Entstehung einer Gürtelrose beim Plasmozytom verantwortlich sind: spinale Myelome und Versagen der Infektabwehr, besonders in Form eines symptomatischen AMS. Weiter sollen die Markverdrängung durch das Plasmozytom und die markschädigende und immunsuppressive Wirkung der Zytostatika dabei mitwirken.

OSSERMAN (149) beschreibt einen Patienten, der seit seinem 30. Lebensjahr an einer chronischen Infektion des Urogenitaltraktes litt. 11 Jahre später fand sich das klinische Bild eines Plasmozytoms mit diffuser Osteoporose und Osteolysen und 50 % Plasmazellen mit einer großen Zahl unreifer Zellen. Der Patient wurde mit Urethan, Prednison, Testosteron und Röntgenbestrahlung behandelt, was eine symptomatische Besserung bewirkte. In den nächsten Monaten entwickelte sich eine Amyloidose mit Makroglossie und dem Nachweis von Amyloid im Herzen, im Gastrointestinaltrakt, in der Haut und den periartikulären Geweben, in der Schilddrüse und in den Speicheldrüsen.

Im Serum fand sich eine Verminderung der Gamma-Globuline auf 0,4 g% und im Urin wurden 2 - 3 g Eiweiß ausgeschieden. Es setzte sich hauptsächlich aus B-J-Protein vom Kappa-Typ und geringeren Mengen Albumin und Alpha-Globulin zusammen. Die mit der Immuno-plate-Methode quantitativ bestimmten Immunglobuline betrugen IgG 29 %, IgA 19 % und IgM 20 % der Normalwerte. Der Patient wurde mit Melphalan und Gamma-Globulin behandelt, worauf sich sein Befinden besserte und die B-J-Protein-Ausscheidung im Urin fast vollständig verschwand. Außerdem trat eine Verminderung der Leukozyten von 5 000 auf 3 000 auf, so daß das Cytostatikum abgesetzt werden mußte. Nach 9 Monaten kam es zu einer terminalen Monozytenleukämie mit Leukozytenzahlen von 10 000 mit 40 - 70 % Monozyten.

Der Gamma-Globulingehalt betrug jetzt 1,4 G% mit IgG 29 %, IgA 144 %, IgM 46 % der Normalwerte. Im Urin fand sich als dominierender Bestandteil das Enzym Lysozym neben Albumin und anderen unspezifischen Eiweißen. Es konnte kein B-J-Protein mehr nachgewiesen werden. Mit Prednison und 6-Merkytopurin konnten die peripheren Leukozytenzahlen gesenkt werden ohne sonstige Besserung. Der Patient starb nach 2 Monaten.

Der Autor beschreibt diesen Fall unter 11 anderen als Monozyten- oder Mono-Myelozyten-Leukämie. Sie gingen alle mit einem erhöhten Serum- und Urinspiegel des Lysozyms einher. Bei fast allen Patienten waren in der Vorgeschichte chronische Infektionen aufgetreten.

3.2 Eigene Untersuchungsergebnisse

3.2.1 Untersuchungsgut

Das Patientengut umfaßt 15 histologisch gesicherte Plasmozytome. Dabei handelt es sich um 9 Männer und 6 Frauen zwischen 37 und 85 Jahren. Die meisten waren bei Feststellung der Erkrankung zwischen 50 und 70 Jahre alt. Bei 14 Patienten lag eine mikromolekulare Paraproteinurie, bei 6 gleichzeitig eine B-J-Proteinämie vor.

Bei einem Fall konnte nur eine B-J-Paraproteinämie festgestellt werden. Ein abnormes Gamma G-, Gamma A-, Gamma M- oder Gamma D-Globulin wurde auch nach eingehender Untersuchung bei keinem Patienten nachgewiesen. 11 Patienten standen unter unserer eigenen Beobachtung, so daß ihre Verläufe genauer verfolgt und die Untersuchungen wiederholt durchgeführt werden konnten. Von 4 Patienten (Hä., Mü., Ke., Go.) wurden uns nur die Seren und Urine sowie ein Auszug des Krankenblattes zugesickt.

3.2.2 Methodik

3.2.2.1 Gesamteiweiß

Das Gesamteiweiß wurde nach dem Biuret-Verfahren von WEICHSELBAUM (232) bestimmt. Für die Bestimmung des Eiweißgehalts im Urin bzw. des eingeeengten Urins verwendeten wir das modifizierte Biuret-Verfahren nach RICHTERICH (187). Das Original Biuret-Verfahren eignet sich für die Bestimmung des Proteingehaltes im Urin nicht, da die damit erhaltenen Werte wegen der Urochromen Substanzen zu hoch sind.

1 ml des Urins wird filtriert und zu dem Filtrat tropfenweise 1 ml eisgekühlte Perchlorsäure gegeben. Die gut gemischte Lösung wird 10 Minuten stehengelassen und danach die gleiche Zeit zentrifugiert. Zu dem Sediment wird 1 ml Biuret-Reagenz gegeben und das Gemisch wird 30 Minuten stehengelassen. Die Extinktion wird bei 546 μ gemessen. Die Extinktion $\times 3,68 \times 2$ ergibt den Gesamteiweißwert in o/oo. Als Leerwert wird die Extinktion von 0,02 ml Aqua dest., + 1 ml Biuret-Reagenz bestimmt.

3.2.2.2 Einengung des Untersuchungsmaterials

Die Konzentrierung des Urins geschah entweder mittels Vakuum-Dialyse in Kollodiumhülsen (Sartorius) oder mit Carbowax (Mainland, Frankfurt), einem Polyäthylenglykol mit dem Molekulargewicht 20 000. Dieses - eine stark hygroskopische Substanz - wurde in Cellophandialyseschläuche von 16 mm oder 46 mm Durchmesser gefüllt und in ein mit Urin gefülltes Reagenzglas oder einen Meßzylinder eingetaucht. Die Einengung erfolgte bei 4°C. Die Menge des eingefüllten Carbowax ist abhängig von dem Volumen des einzuengenden Urins. Die Eintauchtiefe des mit Carbowax gefüllten Dialysierschlauches richtet sich nach dem erwünschten Konzentratvolumen. Für die Einengung von ca. 20 ml Urin auf 1 ml sind 2 - 3 g voll ausreichend. Mit der Methode ist es möglich, bei entsprechender Auswahl des Gefäßes und des Dialysierschlauches über Nacht 100 ml Urin auf einen ml einzuengen. Der Urin wurde vor und nach der Einengung scharf zentrifugiert.

3.2.2.3 Papierelektrophorese

Die Papierelektrophorese wurde nach dem Verfahren von GRASSMANN und HANNIG (72) durchgeführt. Es wurden Whatman Nr. 1-Papier mit den Maßen 4 x 30 und Puffer nach MICHAELIS vom pH 8,6, 0,1 M verwendet. Die Trennzeit betrug 14 Stunden bei 110 Volt Klemmspannung. Die Elektrophoresestreifen wurden mit Amidoschwarz 10 B gefärbt, und danach mit Methanol:Eisessig 9 : 1 entfärbt. Die Auswertung der transparentgemachten Streifen erfolgte mit einem Extinktionsschreiber 11 der Firma Carl Zeiss. Die Menge des aufgetragenen Urins richtete sich nach dem ermittelten Gesamteiweiß.

3.2.2.4 Immunelektrophorese

Die immunelektrophoretischen Untersuchungen wurden nach der Methode von GRABAR und WILLIAMS (71) in der Modifikation von SCHEIDEGGER (199) als Mikroverfahren durchgeführt. Als Antiseren wurden verwendet: AHS vom Kaninchen, von der Ziege oder vom Pferd, A-Gamma G vom Kaninchen oder von der Ziege, A-Gamma A von der Ziege, A-Gamma M vom Pferd oder von der Ziege, A-B-J-Kappa oder Lambda vom Kaninchen, vom Pferd, A-Gamma-chain von der Ziege (Behringwerke, Marburg, Fa. Hyland, Kalifornien).

3.2.2.5 Präparative Elektrophorese mit Kartonpapier als Trägermaterial

Dieses Verfahren führten wir nach der Methode von KNEDEL und SPERL (99) durch.

Für die Trennung wurde eine Trennkammer mit den Maßen 66 x 45 cm benutzt, in der Platz für die Aufnahme von 3 Trägerbrücken zu 22 x 21 cm war. Als Puffer wurde ein 1 : 1 verdünnter Veronal-Na/Na-Acetat-Puffer nach MICHAELIS, als Trägermaterial Kartonpapiere 866 MN (Macherey und Nagel) und 2695 S. u.S (Schleicher und Schull) verwendet. Die Trennzeit betrug 14 Stunden, die Spannung 6 - 12 V/cm Kartonstreifen. Die Lokalisation der einzelnen Zonen geschah nach dem Abklatschverfahren von CONSDEN et al. Die Fraktionen wurden sodann ausgeschnitten und mit einer hydraulischen Presse ausgepreßt.

3.2.2.6 Ultrazentrifuge

Die sedimentationsanalytischen Untersuchungen erfolgten in einer Ultrazentrifuge Modell E (analytisch der Firma Beckmann-Spinco) mit 59780 Upm bei 20°C. Die Aufnahmen wurden bei einem Phasenwinkel zwischen 60 und 80 Grad im Abstand von 16 Minuten über 1 1/2 - 2 Stunden geschossen.

3.2.2.7 Bence-Jones-Kochprobe

Die B-J-Kochprobe wurde im Prinzip nach der Methode von SANDKÜHLER (197) durchgeführt. Der scharf zentri-fugierte oder filtrierte Urin wurde mittels einer 10 %igen Essigsäure auf einen pH von etwa 5 eingestellt und danach das Reagenzglas in seinem mittleren Bereich von der Seite mit einer schmalen Flamme erwärmt.

Trat eine Trübung zwischen 45 und 60°C auf, so wurde weiter erhitzt und darauf geachtet, ob die Trübung bzw. Ausfällung beim Kochen wieder verschwand oder nicht. Die Probe wurde jedoch auch dann als positiv gewertet, wenn die bei 45 - 60°C aufgetretene Trübung bzw. Ausfällung durch weitere Erwärmung nicht verschwand. Die Probe wurde lediglich nach der Stärke der Trübung bzw. Ausfällung bewertet und mit (+), +, ++, +++ bezeichnet.

3.2.2.8 Quantitative Bestimmung der Immunglobuline

Sie wurde im Prinzip nach der Methode von MANCINI et al. (120, 121) in der Modifikation von AUGENER (8) durchgeführt. Wir verwendeten sowohl handelsübliche Partigenplatten als auch selbsthergestellte Platten. Herstellung der antikörperhaltigen Platten: Agar Noble (Difco) oder Reinagar (Behring) wird 2 %ig (für IgG und IgA) bzw. 1 %ig (für IgM) in 0,1 m Diäthylbarbituratpuffer pH 8,0 im siedenden Wasserbad gelöst und mit Cialit (Konservierungsmittel) versetzt. Die heiße Agarlösung läßt man auf 48°C abkühlen. Sie wird sodann mit einer bestimmten Menge vorgewärmtem Antiserum gut vermischt. Für die IgG-Bestimmungen eignet sich eine 8 %ige, für IgA und IgM eine 10 %ige Antiserumkonzentration. Auf die gereinigten und auf 48°C vorgewärmten Objektträger werden genau 2,5 ml Antiserum-Agar-Gemisch gleichmäßig aufgetragen. Nach Verfestigung des Agars werden mit einer abgeschliffenen Punktionsnadel Löcher von 2 mm Durchmesser in der Agarschicht ausgestanzt. In Platten, die für IgG-Bestimmungen vorgesehen waren, wurden 6, in die für IgA und IgM 8 Löcher gestanzt.

Beschickung der Platten:

In die einzelnen Reservoirs werden genau 0,002 ml Standardlösung bzw. zu untersuchendes Serum eingefüllt. Die so bestückten Platten werden bei Zimmertemperatur in einer feuchten Kammer aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt für IgA- und IgM-Platten nach 48, für IgG nach 24 Stunden.

Konzentration der Antigenlösungen:

Bei den verwandten Antiserumkonzentrationen im Agar erwiesen sich folgende Serumkonzentrationen als geeignet: für IgG 190-50 mg%, für IgA 70-9 mg% und für IgM 60-12 mg%. Für die Aufstellung der Bezugskurve ist wesentlich, daß die gewählten Konzentrationen (Referenzseren) in einem engen und niedrigen Bereich liegen, da nur für eine kleine Strecke die Beziehungen der Konzentrationen und der gemessenen Durchmesser als linear angesehen werden können. Die untersuchten Seren müssen so verdünnt werden, daß der ermittelte Wert innerhalb der äußeren Referenzpunkte liegt. Anhand der papier- und immunoelektrophoretischen Befunde wurden die Patienten-Seren nach obigen Gesichtspunkten verdünnt. Für die Normalsera erwiesen sich folgende Verdünnungen als am besten geeignet: für IgG 1 : 10, für IgA 1 : 6 und für IgM 1 : 3 bis 1 : 6.

Auswertung:

Zur Aufstellung einer Eichkurve wird der Durchmesser der Präzipitatringe von vier verschiedenen Verdünnungen eines Standardserums (Referenzserum) auf einer Platte ermittelt. Die Werte werden auf linearem Millimeterpapier in Abhängigkeit von der Antigenkonzentration aufgetragen und die entsprechende Gerade "von Auge" gezogen.

Die restlichen Antigenbehälter sind mit den zu untersuchenden Proteinlösungen bzw. mit ihren Verdünnungen gefüllt worden. Der Durchmesser ihrer Präzipitatringe wird ebenfalls mit einem Meßkomparator (Leitz) bei seitlicher Beleuchtung auf schwarzem Untergrund abgelesen. Aus den erhaltenen Werten lassen sich die gesuchten Konzentrationen auf der Bezugskurve bestimmen. Werden mehrere Platten gleichzeitig unter gleichen Bedingungen gegossen und bearbeitet, so genügt es, auf jeder weiteren Platte nur 2 weitere Referenzseren zur Kontrolle zu untersuchen. Liegt der ermittelte Wert dieser Referenzseren auf der oben erwähnten Bezugsgeraden, so kann sie auch für weitere Platten verwendet werden. Es ist jedoch unerlässlich, bei jeder Versuchsreihe erneut eine Standardgerade aufzustellen, das umso mehr, als die verwandten Antiseren in Bezug auf ihren Antikörpergehalt nicht standardisiert sind. Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich bei FATEH-MOGHADAM et al. (60).

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Klinische Befunde

Die klinischen Diagnosen, die wichtigsten anamnestischen Angaben sowie einige klinisch-chemische, röntgenologische und histologische Befunde sind in der Tabelle I und Abbildung 4 zusammengestellt. Knochenschmerzen, Ischialgie, Kreuzschmerzen, Cervikalsyndrom, starke Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme waren die häufigsten Symptome, die zu einer ärztlichen Erstuntersuchung Anlaß gaben.

Patient	Klin. Diagnose	Histol. Diagnose	Bj.-Kodier	Lebzeit, woch.	Gez. F.	Alb	Elektrophores.			Immunoglobuline	Uz. Serum	Uz. Urin	Sond. d.	
				im	im	5,6	α_1	α_2	β	γ				
Mü. S. 37 J. ♀	Plasmozytom, Gastroduodenitis	undiff. Plasmozytom	+	im γ	im γ	5,6	49,9	5,7	10,4	9,3	15,4	A = 78,6% G ₁ = 865 mg%, G ₂ = 630 mg%, IgM = 212 mg% M = 3,1%	S ₃₀ , W = 2,8 Hypokälzämie, Grundursache: 40% Keine Behandlung	
Zo. J. 61 J. ♂	Plasmozytom- nere, AMS	weit diff. Plasmozytom		im β_2	im β_2	7,03	47,9	10,9	18,9	19,5	8,5	IgG = 270 mg%, IgA = 30 mg%, IgM = 9,5 mg%, M = 3,3%	S ₃₀ , V = 3,2 99% Gehalt. Bencejones- nieren, Besserung nach Alkalan	
Ne. T. ♀	Plasmozytom	umfangreiche Verände von Plasmazellen	++	im γ	im γ	7,00	45,0	4,0	15,0	14,0	22,0	IgG = 737 mg%, IgA = 139 mg%, IgM = 175 mg%, M = 3,04%		
Scho. A. 71 J. ♀	Plasmozytom mit extramed. Tumor, Herz- insuffizienz	Plasmozytom von unreifen Zellen		im γ	im γ	5,4	53,8	8,2	10,9	12,5	15,5	IgG = 416 mg%, IgA = 20 mg%, IgM = 18,5 mg%, M = 2,3%	Besserung nach Alkalan, Pyelographie: normal	
Ro. G. 52 J. ♂	Plasmozytom, Querschnitts- lähm., Tumor im Epidural- raum Th 8/9	retikulärer Plasmozytom		im β	im β	5,37	44,0	9,0	12,5	11,5	23,0	IgG = 1335 mg%, IgA = 112,5 mg%, IgM = 177 mg%, M = 2,21%	Todesursache: Lungen- embolie	
St. A. 69 J. ♀	Plasmozytom, Tumor über dem Sternum	Sternum u. retikul. Plasm. Tumor, unreif. Plasmazellen, Tumor, kort. Plasmazellen	++	im γ	im γ	7,11	47,6	8,0	11,2	11,4	21,8	IgG = 890 mg%, IgA = 87,5 mg%, IgM = 63 mg%, M = 2,2%	S ₃₀ , W = 2,85-100% Todesursache: Herz- Kreislauf-Versagen nach Pneumonie	
Schm. L. 51 J. ♂	Plasmozytom, endogenes retikuläres Plasmozytom	Rippe: retikuläres Plasmozytom	++	im "	im "	5,89	52,5	9,5	14,0	11,0	13,0	A = 82,8% G = 15,1% M = 2,1%	Besserung nach Alkalan, Neigung zum Rest-N- Anstieg	
Ba. K. 55 J. ♂	Plasmozytom, chron. Cyclo- nephritis, Retikul. Plasmozytom- nere, AMS	Plasmozytom von einem dem Retikul. Plasmozytom- nahestehenden, Nieren, AMS		im β	im β	5,73	48,0	8,0	11,0	16,0	10,0	IgG = 308 mg%, IgA = 147 mg%, IgM = 12 mg%, M = 4,1%	S ₃₀ , W = 4,3 99% i.v. Pyelographie gut ver- tragen, diffuse lympho- retikuläre Infiltration der Leber	
Ad. W. 75 J. ♂	Plasmozytom, Herzinsuffi- zienz	Plasmozytom, arteriell- retikuläres Plasmozytom		im α_1 - α_2	im α_1 - α_2	5,66	45,2	11,8	15,7	13,6	13,7	IgG = 624 mg%, IgA = 58 mg%, IgM = 84 mg%, M = 3,8%	Vorhofflimmern	
Gr. P. 50 J. ♀	Plasmozytom	Plasmozytom	++	im γ	im γ	6,84	59,7	5,0	12,3	12,0	11,0			i.v. Pyelographie gut ver- tragen, Hypokälzämie
Go. M. 68 J. ♀	Plasmozytom, akute Nieren- insuffizienz	typisches Plasmozytom		im β_2	im β_2	6,29	42,0	9,0	14,0	11,0	15,0	IgG = 760 mg%, IgA = 40 mg%, IgM = 34,5 mg%, M = 2,3%	S ₃₀ , W = 3,7 Todesursache: Kachexie und Herz-Kreislauf-Ver- sagen, Urämie nach i.v. Pyelographie	
He. K. 85 J. ♂	Plasmozytom, chron. Cyclo- nephritis	unreife Plasmazellen	++	im γ	im γ	4,09	46,9	7,4	15,2	15,3	15,2			Zustand nach Nephrek- tomie links. Todesursache: Marasmus
Re. E. 52 J. ♀	Plasmozytom, AMS, Sepsis	Plasmozytom		im "	im "	4,96	39,9	5,7	7,4	17,8	12,9	IgG = 271 mg%, IgA = 73 mg%, IgM = 17,5 mg%, M = 1,1%	2 schmalbasige Gradienten in β - und γ -Stellung Todesursache: Sepsis	
Ha. W. 59 J. ♂	Plasmozytom	atyp. Plasmazell- Tumor mit stark polymorpher Zell- struktur		im "	im "	7,73	53,0	7,0	13,9	14,1	10,0	IgG = 306 mg%, IgA = 34 mg%, IgM = 0 mg%, M = 4,9%	Besserung nach Endoxan- behandlung	
Ge. H. 50 J. ♀	Plasmozytom	typisches Plasmozytom		im γ	im γ	5,77	59,9	4	30,1	9,7	13,6			Kalzium 11,6 mg%, hyaline Zylinder im Urinsediment, Keine spezif. Behandlg.

Fäl.	Cytologie				Nieren- insuff.	Hypo- protein.	Hypo- γ-Glob.	AMS	Andma	BKS	Osteolyse																
	R.	U.	BJP U.	BJP S.							WS	Rö	Schä	Be	Ri	Ste	Cla	Sca									
Hä 59 d										7/11																	
Mu 37 j										45/98																	
Ke 52 j			λ																								
He 85 d										85/113																	
Go 68 j			λ			?																					
Schm 51 d			λ							20/50																	
St 69 j			λ							21/50																	
Rö 52 d			λ							42/70																	
Scho 71 j			λ							19/45																	
Zo 61 d			λ							80/22																	
Ne j																											
Bo 55 d			λ							95/125																	
Ad 76 d			λ							38/74																	
Gr 50 d										2/6																	
Ge 50 d										28/37																	
											47%	53%	93%	47%	53%	73%	73%	33%	80%	67%	60%	60%	40%	47%	13%	27%	27%

Abb. 4. Zusammenstellung der Befunde bei 15 Bence-Jones-Plasmozytomfällen. Die dunklen Felder geben positive Befunde wieder. AMS = klinisch manifestes Antikörpermangelsyndrom; H = Wirbelsäule; Rö = Röhrenknochen; Schä = Schädel, Be = Becken, Ri = Rippen, Ste = Sternum, Cla = Clavicula, Sca = Scapula; " = Frakturen; BJP/S = Bence-Jones-Protein im Serum, BJP/U = Bence-Jones-Protein im Urin. In der Rubrik Cytologie steht R. für reifzellige und U. für unreifzellige bzw. undifferenzierte, dem Reticulum nahestehende Zelltypen.

Bei 4 Patienten (Ba., Schm., He., Go.) bildete die Nierensymptomatik den wichtigsten klinischen Befund (Pyelonephritis, Retention harnpflichtiger Substanzen). Die histologische Untersuchung eines exstirpierten Tumors bei Patient St. (über dem Sternum), bei Patient Scho. (am Schädel) führte zur richtigen Diagnose. Diese nach außen wachsenden weichen Tumoren, die zuerst als Tumormetastasen gedeutet wurden, waren zugleich auch die ersten klinischen Symptome der Plasmocytomkrankheit. Patient Ro. klagte zuerst über allmählich zunehmende Kreuzschmerzen sowie Sensibilitätsstörungen im Bereich beider Beine. Kurz darauf trat eine Querschnittslähmung in Höhe von Th 8 und Th 9 auf. Durch Myelographie wurde ein Stop in Höhe von Th 9 festgestellt. Bei der Operation fand sich neben einer Wirbelkörperdestruktion ein in den Epiduralraum einwachsender Tumor. Seine histologische Untersuchung ergab das typische Bild eines Plasmocytoms.

Klinische Zeichen eines Antikörpermangelsyndroms waren nur bei 5 Patienten vorhanden, obwohl die Immunglobuline bei den meisten Fällen quantitativ vermindert waren. Die häufigsten Diagnosen oder Verdachtsdiagnosen waren "rheumatische Beschwerden" bei degenerativen Wirbelsäulenveränderungen bzw. Osteoporosen, Ischialgie, Pyelonephritis, Niereninsuffizienz und maligne Tumoren unbekannter Ätiologie. Die Diagnose oder Verdachtsdiagnose "Plasmocytom" wurde primär bei keinem Patienten gestellt. Zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der endgültigen Diagnosestellung vergingen Monate bis zu 5 Jahre (durchschnittlich 15 Monate).

3.3.2 Röntgen-Befunde (Skelett)

Bei 13 der 15 Fälle war röntgenologisch eine unterschiedlich stark ausgeprägte Osteoporose vorhanden. Bei 2 Patienten fanden sich darüber keine Angaben im Kranken-

blatt; beide hatten jedoch Osteolysen im Bereich des Schädels bzw. Schädels und Beckens. Osteolytische Herde waren bei 13 Patienten nachweisbar. Die Lokalisation der Knochenherde bei den einzelnen Patienten geht aus Abbildung 1 hervor. Sie lagen zu 67 % in der Wirbelsäule, im Schädelbereich zu 60 %, in den Beckenknochen zu 40 %, den Rippen zu 47 %, im Bereich von Clavicula und Scapula zu je 27 % sowie zu 15 % im Sternum. Röntgenologisch manifeste Veränderungen (Osteolysen, Osteoporose) bestanden somit bei allen Patienten. Zu Rippenfrakturen kam es bei 3, zu einer Destruktion bzw. Zusammensinterung von Wirbelkörpern in 5 Fällen - bei einem bestand eine Querschnittslähmung -, zu einer Schenkelhals- bzw. Oberarmfraktur in je einem Fall.

3.3.3 Klinisch-chemische Befunde

3.3.3.1 Hämatologische Befunde

12 Patienten wiesen eine verschieden stark ausgeprägte normo- bis hypochrome Anämie auf; als unterer Normbereich wurden 13 g% Hämoglobin gewählt. Die schwersten Anämien wurden bei Patienten mit deutlicher Niereninsuffizienz gefunden. Die Leukocytenwerte waren vor einer cytostatischen Behandlung bei allen Patienten normal. Pathologische Zellen wurden im Differentialblutbild nicht gefunden. Eine ausgeprägte Thrombopenie oder Störung des Gerinnungssystems war vor einer cytostatischen Therapie ebenfalls nicht vorhanden.

3.3.3.2 Nierenfunktion

Eine manifeste Niereninsuffizienz mit starkem bis mäßigem Anstieg der harnpflichtigen Stoffe im Serum bestand bei den Patienten Scho., Ba., Ne., He. und Go. Die histologische Untersuchung eines Nierenpunktionszylinders von Patient Schm. ergab eine Plasmocytomnephrose mit deutlicher interstitieller Fibrose und interstitieller Nephritis. Dabei fielen besonders die lymphoplasmozelluläre Infiltration des Interstitiums sowie die teilweise Obliteration der Harnkanälchen durch eiweißreiche Zylinder (kein Amyloid) mit vereinzelt mehrkernigen Riesenzellen auf. Eine typische Plasmocytomniere mit ausgeprägter interstitieller Nephritis und geringer Amyloidose wurde histologisch bei der Patientin Go. festgestellt. Ein leichter Rest-N-Anstieg bestand bei den Patienten Scho., Zo. und Ad. Insgesamt zeigten 53 % unserer Patienten eine starke bis leichte Niereninsuffizienz. Bei einer weiteren Patientin erwies sich lediglich die Kreatininclearance als geringfügig eingeschränkt.

Pathologische Urinbefunde wie stärkere Bakteriurie, Leukocyturie sowie hyaline Zylinder im Sediment waren bei 8 Patienten vorhanden. Bei einem Patienten bestand vorübergehend auch eine mäßige Erythrocyturie.

Aufgrund der geäußerten Verdachtsdiagnosen Malignom (z.B. Hypernephrom) und Pyelonephritis wurden zur Klärung bei 5 Patienten (Ba., Go., Gr., St., Scho.) eine intravenöse Pyelographie mit Urografen und bei 2 Patienten zusätzlich eine Nierenangiographie durchgeführt. 4 Kranke vertrugen die Untersuchung gut. Die Patientin Go. wurde im Anschluß an eine Urografen-Infusion (100 ml) urämisch und anurisch; die Untersuchung war durchgeführt worden, weil die vorausgegangene übliche

i.v.-Pyelographie keine sichere Aussage gestattete. Anurie und Urämie konnten jedoch durch genügende Flüssigkeitszufuhr weitgehend gebessert werden. Die Patientin blieb gegenüber Schwankungen in der Flüssigkeitsaufnahme sehr empfindlich und reagierte auf geringste Einschränkungen mit einem Rest-N-Anstieg. Schließlich starb sie nach 8 Monaten an Herz- und Kreislaufversagen bei Marasmus.

Die röntgenologischen Nierenbefunde waren bei den Patienten Gr., St. und Scho. normal. Eine eindeutige Ausscheidungsinsuffizienz für Kontrastmittel wurde bei Patient Ba. festgestellt. Hier schien auch die linke Niere gegenüber der rechten vergrößert. Eine Elektrolytstörung bestand lediglich bei Patienten mit deutlicher Niereninsuffizienz. Die Werte für Natrium, Kalium und Bikarbonat verhielten sich therapie- und verlaufsabhängig. Eine leichte Hyperkalzämie wurde nur bei 2 Patienten festgestellt; zwei weitere Kranke neigten mehr zur Hypokalzämie.

3.3.3.3 Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

Eine typische "Rekord"- bzw. "Sturzsenkung" bestand bei keinem Patienten. Die Erst- und Zweitstundenwerte unterschieden sich deutlich. Die Blutsenkung zeigte sich bei 6 Patienten stark und bei 4 leicht bis mäßig erhöht, während sie bei 2 Kranken normal war. Die Werte blieben nicht konstant, sondern zeigten Veränderungen in Abhängigkeit von klinischem Bild, aufgetretenen Komplikationen (Infektionen, schwerste Anämien u.a.) und von der Therapie. Eine völlige Normalisierung der Blutsenkung trat jedoch bei Patienten mit stärker erhöhten Werten nie ein.

3.3.3.4 Gesamteiweiß

Bei 11 Patienten lag eine Gesamteiweiß-Verminderung im Serum auf unter 6 g% vor (Abb. 4). Eine Hyperproteinämie, ein bei Paraproteinämien sehr häufiges Symptom (143, 196, 193, 210), war bei keinem Patienten vorhanden und entwickelte sich auch nicht im Verlauf. Die Gesamteiweißausscheidung im Urin betrug bei Patientin Go. 3,5 g/Tg, bei Patient Ba. 8 g/Tg.

3.3.3.5 Papierelektrophorese

Die Relativ- und Absolutwerte der papierelektrophoretisch bestimmten Proteinfractionen im Serum sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Ein kleiner, auf Paraproteinämie verdächtiger, schmalbasiger Gradient wurde bei den Patienten Go., Ba. und Zo. in Beta₂-Stellung und bei Patientin St. in Gamma₁-Stellung festgestellt. Bei Patient Ke. waren zwei Gradienten vorhanden, einer im Beta₂- und der andere im Gamma₁-Bereich. Außer der Patientin Mü. wiesen alle genannten Patienten immunoelektrophoretisch eine Bence-Jones-Paraproteinämie auf. Die elektrophoretische Mobilität der kleinen M-Gradienten im Serum entsprach durchaus der der Peaks im Urin. (Abb. 5 a). Der relative und absolute Anteil der Gradienten lag nie so hoch wie bei den üblichen Paraproteinämien. In 13 der 15 Fälle bestand eine Dysproteinämie überwiegend vom Alpha-Typ. Bei Patient Zo. wurde aufgrund eines sehr hohen Alpha₂-Globulin-Peaks, der zudem noch schmalbasig erschien, ursprünglich ein sogenanntes Alpha₂-Plasmocytom angenommen (Abb. 5 b).

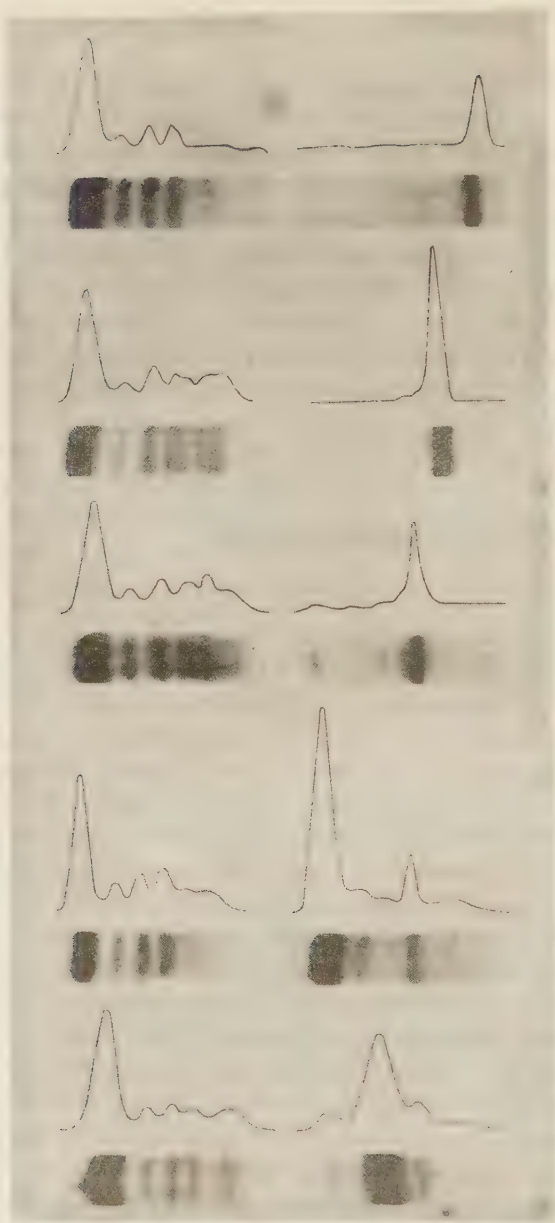
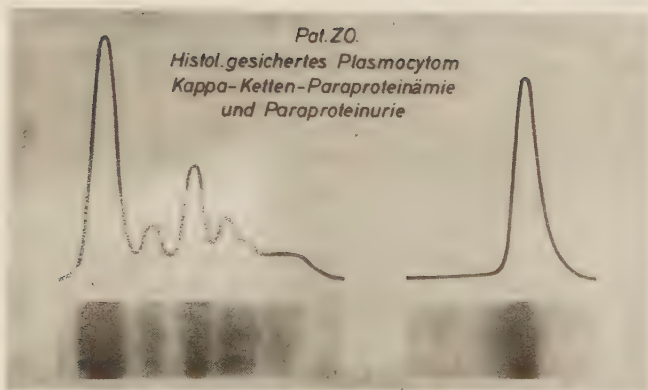


Abb. 5a. Papierelektrophoresen von Serum (links) und Urin der Patienten St., Scho. Go., Ba. und Ad. in der Reihenfolge von oben nach unten.



Alb $\alpha 1$ $\alpha 2$ β γ
 48 9 19298 5 9

Paraprotein

Abb. 5b. Papierelektrophoresen von Serum und Urin des Pat. Zo. mit starker reaktiver $\alpha 2$ -Vermehrung.

Da eine Paraproteinämie vom Gamma G-, Gamma A- oder Gamma M-Typ nicht vorlag, dachte man an eine mikromolekulare Kappketten-Paraproteinämie mit elektrophoretischer Alpha_2 -Beweglichkeit. Zu ihrem Ausschluß haben wir die Proteinfraktionen kartonelektrophoretisch und chromatographisch an DEAE-Cellulose getrennt und eingehend immunologisch untersucht. Dabei konnten wir einwandfrei nachweisen, daß die Proteinfraktion mit elektrophoretischer Alpha_2 -Beweglichkeit überwiegend aus Alpha_2 -Haptoglobin und Alpha_2 -Makroglobulin bestand, wohingegen das Bence-Jones-Protein in der Beta_2 -Fraktion enthalten war. Die normalen Immunglobuline waren deutlich vermindert und zeigten keine Anomalie. Weiterhin fiel in der Serumelektrophorese eine relative und absolute Verminderung der Gamma-Globulinfraktion bei der überwiegenden Zahl der Fälle auf.

Mit der Papierelektrophorese des nativen oder eingengten Urins gelang es, in 13 Fällen einen schmalbasigen Gradienten nachzuweisen. Er befand sich bei den Patienten Zo., Ro., Go. und Ba. in Beta_2 -, bei den Patienten Mü., Gr., Schm., He., St., Ge. in Gamma-, bei den Patienten Scho. und Ne. in langsamer Gamma- und bei Patient Ad. in $\text{Alpha}_1/\text{Alpha}_2$ -Position. Auch bei starker Einengung konnte im Urin des Patienten Hä. kein pathologischer Gradient nachgewiesen werden. Vom Patienten Ke., welcher in der Serumelektrophorese zwei Gradienten aufwies, stand uns nicht genügend Urin zur Verfügung; die Bence-Jones-Kochprobe war jedoch deutlich positiv. Eine stärkere Begleitproteinurie lag bei vier Patienten vor. Bei drei Patienten wurde das Bence-Jones-Protein nahezu isoliert (über 90 %) ausgeschieden. Eine direkte Beziehung zwischen der Stärke der Begleitalbuminurie bzw. -proteinurie, Bence-Jones-Ausscheidung, Schwere des Krankheitsbildes und dem Schweregrad der Niereninsuffizienz konnte nicht festgestellt werden.

Bei den Patienten Schm., He. und Ba., die alle an schwerer Niereninsuffizienz litten, wurden z.B. folgende Befunde erhoben:

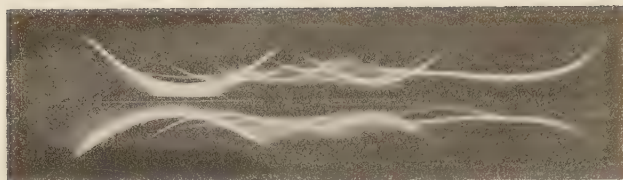
eine geringgradige Ausscheidung sowohl des Bence-Jones-Proteins als auch der Begleitproteine beim Patienten Schm.; eine hochgradige, nahezu isolierte Bence-Jones-Proteinurie beim Patienten He.; eine starke banale Proteinurie (Albumine, Alpha₁-, Alpha₂-, Beta- und Gamma-Globuline) und eine mäßige Bence-Jones-Protein-Ausscheidung bei Patient Ba.

3.3.3.6 Immunelektrophorese

Bei fast der Hälfte unserer Fälle konnten wir im Serum immunelektrophoretisch eine Bence-Jones-Proteinämie - 4 vom Kappa-, und 3 vom Lambda-Typ - nachweisen. Davon hatten 4 Patienten deutliche Niereninsuffizienzzeichen. Die Präzipitationslinien der Immunglobuline G, A und M waren nahezu bei allen Patienten abgeschwächt. Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline nach dem MANCINI-Verfahren ergab entsprechend der immunelektrophoretischen Befunde bei 9 von 11 untersuchten Fällen erniedrigte Werte (Tab. 1).

Ein klinisch manifestes Antikörpermangelsyndrom bestand jedoch nur bei 5 Patienten. Patient Hä. zeigte keinerlei Infektanfälligkeit, obwohl Gamma G-Globulin auf 396 mg%, Gamma A-Globulin auf 34 mg% vermindert und Gamma M-Globulin nicht mehr nachweisbar war.

Eine immunelektrophoretisch nachweisbare Bence-Jones-Proteinurie lag bei 13 Patienten vor. In 9 Fällen konnte das Bence-Jones-Protein typisiert werden; 6 gehörten zum Kappa- und 3 zum Lambda-Typ (Abb. 4). Bei 5 Fällen war eine Typenbestimmung nicht möglich, da zur Zeit der



Normalserum

Antihumanserum
vom Kaninchen

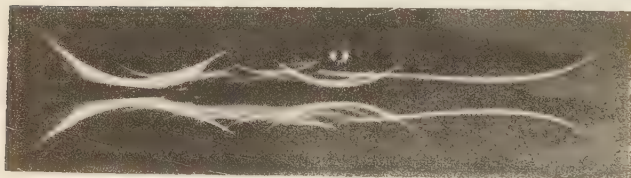
Patientenserum
(Go.)



Patientenserum (Go.)

Anti-BJP-Serum
(Typ Kappa)
von der Ziege

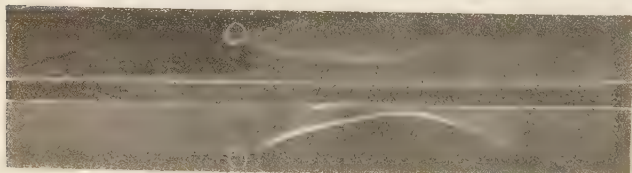
Patientenurin (Go.)



Normalserum

Antihumanserum
vom Kaninchen

Patientenserum
(Scho.)



Patientenserum
(Scho.)

Anti-BJP-Serum
Typ Kappa
von der Ziege

Patientenurin
(Scho.)

Abb. 6. Immunelektrophoresen von Serum und Urin der Patienten Go. und Scho.

Diagnosestellung keine monospezifischen Anti-Bence-Jones-Protein-Seren zur Verfügung standen.

Patient Hä. wies eine deutliche mikromolekulare Paraproteinämie vom Kappaketten-Typ, einen typischen histologischen Knochenmarksbefund, eine Hypoproteinämie und Hypo-Gamma-Globulinämie, jedoch keine Paraproteinurie auf. Abbildung 6 zeigt die immunelektrophoretische Untersuchung der Seren von Patient Go. und Scho. Die pathologisch deformierte Präzipitationslinie kommt lediglich bei Anwendung von Antihumanserum und monospezifischem Anti-Bence-Jones-Serum vom Kappaketten-Typ zur Darstellung. Bei Verwendung von monospezifischem Anti-Gamma A-, Anti-Gamma G- und Anti-Gamma M-Serum treten die entsprechenden Linien deutlich abgeschwächt hervor. Sie zeigen jedoch keine auf Paraproteinämie verdächtige Deformierung.

3.3.3.7 Bence-Jones-Kochprobe

Die Bence-Jones-Kochprobe war in 12 Fällen unterschiedlich stark positiv. Die Intensität war bei demselben Patient im Verlauf stärkeren Schwankungen unterworfen. Bei zwei Patienten blieb der Test auch bei wiederholten Untersuchungen stets negativ, obwohl elektrophoretisch und immunelektrophoretisch eine mäßige bis starke Bence-Jones-Proteinurie vorhanden war. Bei Patient Hä. fehlte, wie schon erwähnt, eine Bence-Jones-Proteinurie.

3.3.3.8 Ultrazentrifugenuntersuchung

Die Ergebnisse der sedimentationsanalytischen Untersuchungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt. In den meisten Fällen waren im Serum die A-Fraktion vermehrt und die G-Fraktion deutlich vermindert. Da das Gamma M-Globulin immunologisch deutlich vermindert war, ist der häufig normale Wert für die M-Fraktion wahrscheinlich auf eine Vermehrung der Alpha₂-Makroglobuline zurückzuführen. Eine zusätzliche Fraktion wurde auch bei den Fällen mit elektrophoretischer Sonderfraktion nicht festgestellt. Bei den untersuchten Urinen lag der ermittelte Sedimentationskoeffizient s_{20} zwischen 2,85 und 4,3.

3.3.4 Histologische Befunde

Die Diagnose "Plasmocytom" wurde bei sämtlichen Patienten histologisch (Beckenkamm-, Sternalmark-, Rippen-, Nieren- und Leberpunktion sowie operativ entfernte Tumoren) gesichert. Die Untersuchung wurde bei manchen Patienten wiederholt und zum Teil an verschiedenen Untersuchungsmaterialien durchgeführt. Bei 7 Patienten wurden Plasmocytome von einem ziemlich weit differenzierten Zelltyp, bei 4 Patienten undifferenzierte, am ehesten dem Reticulum nahestehende Zelltypen gefunden. Bei 4 Kranken zeigten die Plasmazellen starke Polymorphie, Vakuolisierung und Atypien. Es läßt sich deshalb kein einheitlicher Knochenmarksbefund bei diesen Bence-Jones-Myelomen feststellen. Bei histologischer Untersuchung des Sternalmarkstumors zeigte Patientin St. das Bild eines atypischen Plasmocytoms.

Die zweimalige Untersuchung des Beckenkamm-Stanzzyllinders erbrachte jedoch keinen plasmocytomverdächtigen Befund. Bei der Autopsie wurde ein generalisiertes Plasmocytom mit plasmazellulären Infiltrationen der Niere festgestellt. Die unterschiedlichen Befundergebnisse weisen auf die Wichtigkeit der mehrmaligen Untersuchung verschiedener Untersuchungsmaterialien hin.

3.3.5 Therapie und Verlauf

Über die Krankheitsdauer läßt sich keine sichere Aussage machen, da sich der Beginn der Erkrankung aus den ersten subjektiven Symptomen oder objektiven Daten nur annähernd schätzen läßt. Weiterhin stehen 4 Patienten noch heute in unserer ambulanten Behandlung, während sich das Schicksal von 6 Patienten zur Zeit unserer Kenntnis entzieht. Bei diesen Patienten beträgt die Krankheitsdauer bis zur letzten Kontrolluntersuchung zwischen 1 und 10 Jahren.

Die kürzeste Lebensdauer nach der Diagnosestellung zeigte Patient Ro. mit 6 Monaten. Er starb an einer Lungenembolie ausgehend von einer Bein thrombose. Sein Allgemeinzustand hatte sich zuvor nach operativer Entfernung des im Epiduralraum wachsenden Tumors und anschließender kombinierter Alkeran-Cortison-Therapie bedeutend gebessert. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit normalisierte sich deutlich, und die Proteinurie ging stark zurück.

Patientin Go. kam präfinal zur stationären Aufnahme; sie starb 8 Monate nach Krankheitsbeginn an den Folgen einer schweren Niereninsuffizienz, an Kachexie und Kreislaufversagen. Sie war zuletzt mit Alkeran und Cortison behandelt worden.

Die Krankheitsdauer betrug bei Patientin Ke. etwa 1 Jahr, beim Patienten He. 10 Monate. Bei ihm war keine cyto-statische Behandlung durchgeführt worden. Seine Todes-ursache war Kreislaufversagen bei schwerer Nierenin-suffizienz und aszendierender Pyelonephritis; bei Patientin Ke. handelte es sich um eine Sepsis, die ihren Ausgang von einer Armvenenthrombophlebitis nahm. Patientin St. kam 54 Monate nach Auftreten der ersten klinischen Symptome bzw. 20 Monate nach der Diagnose-stellung infolge von schwerer Bronchopneumonie, aszendierender Pyelonephritis und Kreislaufversagen ad exitum. Sie wurde über 20 Monate bei zwischenzeit-lich gutem Erfolg mit Alkeran und Cortison sowie lokaler Bestrahlung des nach außen wachsenden Sternaltumors be-handelt. Eine ausreichende cytostatische Behandlung konnte aber wegen der ständigen Thrombo-Leukopenie nicht durchgeführt werden.

Von den noch lebenden und in Behandlung (Alkeran) stehen-den Patienten (Ba., Schm., Zo., Scho.) gehören 2 dem immunologischen Kappa- und 2 dem Lambda-Typ an. Die Dauer der Erkrankung beträgt bis Januar 1968 bei Patient Ba. 4, bei Patient Schm. 1,5, bei Patient Zo. 5 und bei Patientin Scho. 7 Jahre. Der Krankheitsverlauf von 4 der Patienten, die alle mit schweren teils lebens-bedrohlichen Krankheitsbildern zur stationären Aufnahme kamen, soll hier näher besprochen werden:

Pat. Ba.:

Klinikaufnahme am 3. 10. 1966 wegen schwerer Broncho-pneumonie, Niereninsuffizienz, Pyelonephritis, Herz-insuffizienz sowie starken Knochenschmerzen. Er wurde mit Bluttransfusionen, Gamma-Globulin-Injektionen, Flüssigkeitszufuhr, Digitalis, Antibiotika sowie Alkeran und Cortison behandelt.

Unter dieser Behandlung trat allmählich eine Besserung des Allgemeinzustandes sowie der Knochenschmerzen ein. Die Blutsenkung ging von 95/125 auf 16/35 zurück, und die Papierelektrophorese zeigte eine Normalisierungstendenz. Am 13. 11. 1966 mußte die Alkerantherapie nach einer Gesamtdosis von 120 mg wegen der beginnenden Thrombo- und Leukopenie abgebrochen werden. Danach verschlechterte sich der Zustand zusehends. Am 17. 12. wurde mit einer Urethan-Behandlung begonnen. Sie blieb erfolglos und mußte nach einer Gesamtdosis von 104 g abgesetzt werden. Eine Alkeran-Behandlung wurde am 17. 1. 1967 eingeleitet. Sie führte zu einer wesentlichen Besserung des Allgemeinzustandes mit Abnahme der Knochenschmerzen. Der Rest-N-Wert konnte bei genügender Flüssigkeitszufuhr und guter Diurese in nahezu normalen Grenzen gehalten werden. Eine rezidivierende Bronchopneumonie konnte gut mit Antibiotika und 2 x 10 ml Gamma-venin kupiert werden. Der Patient steht bis heute unter intermittierender Behandlung mit Alkeran (täglich 2 bzw. 1 mg). Behandlungspausen wurden nur eingelegt, wenn Thrombocyten und Leukocyten abzusinken drohen. Zwischenzeitlich trat bei dem Patienten bei einem schweren Sturz eine traumatische Fraktur des linken Oberschenkels auf. Sie mußte operativ korrigiert werden. Der postoperative Verlauf und die Heilung verliefen völlig normal und zufriedenstellend.

Pat. Zo.:

Schlechter Allgemeinzustand, starke Anämie, Schmerzen im Schulterbereich, gehäufte Bronchopneumonien, Appetitlosigkeit, allgemeine Schwäche, Gewichtsabnahme und abdominelle Schmerzen führten zur stationären Aufnahme am 6. 10. 1966. Ab 17. 10. 1966 wurden täglich 4 mg Alkeran und 20 mg Urbason gegeben. Die zusätzliche Therapie bestand aus Transfusionen gewaschener Erythrocyten und Gaben von Antibiotika und Gamma-Globulinen.

Es kam zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinzustandes und Nachlassen der Knochenschmerzen. Die Proteinurie ging zurück und der leicht erhöhte Spiegel der harnpflichtigen Substanzen sank auf nahezu normale Werte. Wegen des Verdachts auf ein penetrierendes Ulcus wurde die Behandlung am 14. 11. 1966 abgebrochen. Die cytostatische Behandlung (anfänglich 4 und später 2 mg/die Alkeran) wurde am 6. 12. 1966 fortgesetzt und am 1. 1. 1967 konnte der Patient in gebessertem Allgemeinzustand entlassen werden. Er wurde jedoch ambulant von uns weiter betreut. In der Zwischenzeit mußte der Patient wegen starker Übelkeit, Müdigkeit, Erbrechen, Bronchitis, Schmerzen im Nacken und in der Schulter sowie starker Anämie und leichten Anstiegs der harnpflichtigen Substanzen im Serum bisher dreimal stationär wiederaufgenommen werden. Die Behandlung bestand jeweils aus Transfusionen gewaschener Erythrocyten, Infusionen, Durabolin-Injektionen, Eisen- und Gamma-Globulin-Gaben. Die Alkeran-Behandlung wurde zweimal wegen beginnender Thrombo- und Leukopenie kurzfristig unterbrochen, ansonsten mit 1/2 mg/die fortgeführt. Der Patient klagt zur Zeit lediglich über starke Müdigkeit und Schwächegefühl in den Beinen. Die kleine Sonderfraktion in der Serum-Elektrophorese ist jetzt nicht mehr festzustellen. Der Nachweis des Paraproteins im Urin gelingt nur noch nach starker Einengung, obwohl bei Beginn der Behandlung eine starke Bence-Jones-Proteinurie vorlag.

Pat. Schm.: (Abb. 7)

Wegen schwerer Niereninsuffizienz mit Retention harnpflichtiger Substanzen, Erbrechen, Inappetenz und Gewichtsabnahme wurde der Patient am 6. 6. 1967 in unsere Klinik verlegt. Trotz einer kombinierten Endoxan/Cortison-Therapie kam es zu einer weiteren Verschlechterung des

Allgemeinzustandes, so daß die Behandlung nach einer Gesamtdosis von 4,6 g am 21. 6. abgebrochen wurde. Unter Beibehaltung der symptomatischen Behandlung mit Infusionen, Bluttransfusionen, Antibiotika und Gamma-Globulinen wurde ab 26. 6. 1967 Alkeran gegeben (anfänglich 4 mg, später 2 mg/die). Nach einer Gesamtmenge von 36 mg mußte jedoch auch diese Behandlung wegen einer beginnenden Thrombo- und Leukopenie abgebrochen werden. Durch Weiterführung der erwähnten symptomatischen Behandlung besserte sich der Allgemeinzustand, und der Harnstoff-N ging von über 100 mg% auf 40 mg% zurück. Die Proteinurie blieb jedoch konstant. Der Patient konnte am 11. 8. 1967 in gebesserem Zustand entlassen werden, blieb jedoch in unserer ambulanten Kontrolle. Nach etwa drei Monaten haben wir, nachdem der Zustand sich allmählich verschlechterte, wieder mit einer Alkeran-Behandlung (täglich 2 mg, nach etwa 1 Woche täglich 1 mg) begonnen, welche bis heute durchgeführt wird. Unter dieser Behandlung trat allmähliche Besserung ein. Die Elektrophorese des Serums normalisierte sich nahezu vollständig und die Proteinurie ging stark zurück. Zwischendurch hatte der Patient einmal einen Herpes Zoster und einen grippalen Infekt. Beide Erkrankungen verliefen jedoch komplikationslos. Der Patient klagt zur Zeit lediglich über Müdigkeit und gelegentlichen Brechreiz. Wegen der starken Anämie erhielt er bisher zweimal eine Transfusion gewaschener Erythrocyten.

Pat. Scho.:

Wegen schlechten Allgemeinzustandes, starken Kopfschmerzen sowie ständiger Zunahme eines Tumors an der rechten Kopfseite wurde die Patientin am 11. 4. 1966 bei uns stationär aufgenommen. Sie war vorher 5 Jahre lang wegen Osteoporose, Coxarthrose sowie Wirbelzusammenbrüchen

in einem auswärtigen Krankenhaus stationär und ambulant versorgt worden.

Nach einer Gesamtdosis von 40 mg Alkeran mußten wir die Behandlung wegen der aufgetretenen Leukopenie abbrechen. Dann wurde die Kopfgeschwulst mit Betatron (Gesamtdosis 3557 R innerhalb von 24 Tagen) bestrahlt. Der nach außen vorgewölbte Tumor bildete sich weitgehend zurück. Nach Abschluß der Röntgenbestrahlung wurde die Patientin mit täglich 2 mg Alkeran und 10 mg Urbason behandelt. Zusätzlich bekam sie Calcium und Durabolin. Die cyto-statische Therapie wurde bis zum 29. 6. 1966 bei uns fortgeführt. Die Patientin wurde danach auf eigenen Wunsch in ihr Heimatkrankenhaus verlegt. Dort behandelte man sie mit Alkeran und Urbason weiter. Dabei wurden 4 Pausen von jeweils 10 Tagen eingelegt. Es trat zunächst eine Besserung des Allgemeinzustandes und der Knochenschmerzen auf. Die anfänglich positive Bence-Jones-Kochprobe wurde negativ, die Bence-Jones-Proteinurie nahm absolut ab und die Blutsenkung ging auf 10/30 zurück. Eine Wiederaufnahme der Patientin in unserer Klinik am 27. 1. 1967 wurde wegen erneut auftretender Kopfschmerzen, Fußgelenkschmerzen sowie Verschlechterung des Allgemeinzustandes notwendig. Der Kopftumor hatte an Größe wieder zugenommen. Die klinischen Befunde hatten sich im Vergleich zur Erstuntersuchung kaum geändert. Es war lediglich eine Rippenfraktur hinzugetreten. Die übrigen röntgenologischen Befunde waren gleich geblieben. Die cyto-statische Behandlung mußte am 24. 1. 1967 wegen bestehenden Leuko- und Thrombopenie abgesetzt werden. Nach Abschluß der lokalen Bestrahlung der Kopfgeschwulst mit Betatron (Gesamtdosis 2000 R) wurde am 1. 3. 1967 die Alkeran-Therapie wieder aufgenommen und mit gutem Ergebnis weitergeführt.

3.4 Diskussion

Beim Plasmozytom tritt im Serumelektrophorese-Diagramm bei der Mehrzahl der Fälle ein schmalbasiger Gradient auf, was häufig zugleich als erster Hinweis auf die Erkrankung gilt. Dieser Befund ist jedoch nicht obligat. LONGSWORTH, SHEDLOVSKY und McINNES (114) beschrieben als erste die elektrophoretischen Veränderungen bei drei histologisch gesicherten Myelomen. Die Elektrophorese war bei einem Patienten völlig normal. MOORE, KABAT und GUTMAN (134) fanden bei einem Plasmozytomkranken ein normales Elektrophorese-Diagramm, jedoch eine starke B-J-Proteinausscheidung. Auf das häufige Vorkommen von positiven B-J-Kochproben bei Myelomen mit "beinahe normalem" Elektrophorese-Diagramm oder mit "minor abnormalities" wurde wiederholt hingewiesen (110, 147, 158, 210, 150). Ebenfalls fand man bei Plasmozytomen mit Hypo-Gamma-Globulinämie und Hypoproteinämie häufig eine starke B-J-Proteinausscheidung (147, 185, 194, 243). ADAMS, ALLING und LAWRENCE (1) fanden bei ihren 8 Myelomfällen, die keine abnorm große Zacke in der Elektrophorese zeigten, regelmäßig eine B-J-Proteinausscheidung im Urin. Sie war jedoch nur in 5 von 21 Fällen mit Paraproteinzacke im Serum nachweisbar. Über die Häufigkeit der sogenannten B-J-Plasmozytome - also Plasmozytomen mit isolierter Bildung von B-J-Proteinen - läßt sich keine sichere Angabe machen. Diese Fälle wurden in der Literatur häufig als "sogenanntes Alpha 2-Plasmozytom", "Plasmozytom ohne Paraprotein" und "Plasmozytom mit minor abnormalities" beschrieben (60, 57, 115, 210, 239). Sicherlich wurden auch viele Fälle nicht richtig erkannt oder nicht mit angeführt, besonders dann, wenn das Serum zur immun- bzw. papierelektrophoretischen Untersuchung dem kompetenten Untersucher ohne nähere Angaben zugesandt wurde.

Nach der Literatur sollen die B-J-Myelome 5 - 23 % der Plasmozytome ausmachen (77, 32, 89, 91, 228, 203). Aus der Zusammenstellung unserer Fälle geht hervor, daß das häufigste und somit auch führende Symptom bei allen unseren Patienten die B-J-Proteinurie war. Sie ließ sich in 12 Fällen durch die einfache B-J-Kochprobe und in 14 Fällen durch die elektrophoretische Untersuchung des eingeeengten Urins nachweisen. Über die Trefferquote verschiedener modifizierter Fällungsverfahren haben wir bereits auf Seite 10 berichtet. Die elektrophoretische Untersuchung (auf Papier, Stärke, Immunelektrophorese) des eingeeengten Urins ist zum Nachweis des B-J-Proteins den Fällungsmethoden weit überlegen. Dabei variierte die Beweglichkeit der B-J-Proteine in der Papier-elektrophorese zwischen dem langsamen Gamma- und Alpha 1/Alpha 2-Bereich. Lediglich bei einem Patienten, der eine B-J-Proteinämie und Hypo-Gamma-Globulinämie aufwies, konnte weder durch Papier- noch Immunelektrophorese ein B-J-Protein im Urin festgestellt werden. Es ist möglich, daß das B-J-Protein mit den übrigen Serumproteinen nicht harnfähige Komplexe gebildet und/oder sich überwiegend in den verschiedenen Geweben abgelagert hat. Dafür würde der Myelotomiebefund sprechen. Es fand sich eine mehr oder weniger starke eiweißreiche Durchsetzung der Interzellulärsubstanz, eine weitgehende Auflösung kapillärer Sinus, stärkere Verquellung an Arteriolen und arteriellen Gefäßen und eine starke Anlagerung eiweißartiger Substanz an den Sinuswänden. Dieser Befund sprach für eine beginnende Paramyloidose.

Ein weiterer auffälliger Befund ist die häufige röntgenologisch nachweisbare Skelettmanifestation in Form von stärkeren Osteoporosen (100 %) und osteolytischen Defekten (87 %).

Auch SOLOMEN (216) und SCHEURLLEN (201) finden beim B-J-Plasmozytom bei allen Patienten röntgenologische Veränderungen. Dieser konstante Befund kann wohl darauf zurückgeführt werden, daß das Leiden erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wurde. Die Verteilung der osteolytischen Defekte auf die verschiedenen Skeletteile entspricht etwa der bei den übrigen Plasmozytomen:

67 % in der Wirbelsäule, im Schädelbereich zu 60 %, in den Beckenknochen zu 40 %, den Rippen zu 47 %, im Bereich der Scapula und Clavicula zu je 27 % sowie zu 15 % im Sternum.

Nach BATTIS (12) kommen in 73 % Osteolysen im Schädel, in 70 % in der Wirbelsäule, in 6 % in den Rippen, in 63 % im Becken, in 48 % im Femur und in 40 % in Schulter und Sternum vor. Bei 9 unserer Patienten traten pathologische Frakturen auf. SCHEURLLEN (201) findet bei der Hälfte seiner B-J-Plasmozytome Spontanfrakturen der Rippen, während SNAPPER et al. (210) bei 60 % aller Patienten mit Myelom pathologische Frakturen findet. Die Altersverteilung mit Bevorzugung von 50jährigen unterscheidet sich ebenfalls nicht von den anderen Myelomen. Die Geschlechtsverteilung Männer/Frauen entspricht bei unseren Patienten etwa den Angaben anderer Untersucher (216, 201). Beim typischen Plasmozytom beträgt das Verhältnis Männer/Frauen nach CARBONE (32) 47/53, nach OSSERMAN (157) 54/46, nach BRITTINGER (28) 8/7, nach ANDERSCH (3) 30/28 und nach NORDENSON (145) 54/46.

Unter den sekundären Organveränderungen nimmt die sogenannte Plasmozytomniere mit 50 - 70 % die erste Stelle ein (157, 210, 236). Für ihre Entstehung spielen folgende Faktoren sicherlich eine Rolle:

- a) Hyperkalzämie mit Bildung von Kalkablagerungen in der Niere,

- b) Anämie und erhöhte Blutviskosität,
- c) Infiltration von Myelomzellen,
- d) Paramyloid- und Harnsäureablagerung,
- e) chronische Pyelonephritis infolge des symptomatischen Antikörpermangelsyndroms,
- f) sehr selten intraglomeruläre Ablagerungen von abnormen Serumglobulinen (157, 16, 206, 186).
- g) Die B-J-Proteinausscheidung mit ihrem zerstörenden Effekt auf die Nierentubuli bei der Resorption und Ausfällung im Lumen. Sie soll einer der entscheidenden pathogenetischen Faktoren sein (157, 186).

Die Niereninsuffizienz soll bei Plasmozytomkranken mit B-J-Proteinausscheidung häufiger auftreten. So fand SANDKÜHLER (197) bei 100 % der Patienten mit B-J-Proteinurie eine Niereninsuffizienz; dagegen nur bei 25 % der Patienten ohne B-J-Protein. Bei VERNON (227) beträgt das Verhältnis 91 %/56 %. Einige B-J-Proteine scheinen nur bestimmte spezifische Funktionen der Tubuli zu beeinträchtigen, wie z.B. das mehrfach beschriebene Auftreten von Fanconi-Syndrom bei Patienten mit B-J-Proteinurie zeigt (207, 43, 81).

Unsere Patienten zeigten zu 53 % Symptome, die auf eine Niereninsuffizienz hindeuten. Bei der Auswertung von 69 in der Literatur beschriebenen Fällen von B-J-Myelomen (196, 110, 80, 94, 194, 91, 216, 82, 201, 189, 115, 159, 81, 2, 68, 124, 32) fand sich bei 61 % eine Niereninsuffizienz. Diese Zahlen entsprechen etwa der angegebenen Häufigkeit von Nierenschädigung bei den übrigen Plasmozytomen. Die Niereninsuffizienz scheint also auch kein typisches Merkmal für diese Plasmozytomform zu sein.

Eine alte Kontroverse (196, 197, 83), ob das B-J-Protein als Schrittmacher für eine Begleitproteinurie fungiert, scheint sich folgendermaßen erklären zu lassen: einerseits führt die B-J-Proteinurie in späteren Stadien zu einer Schädigung der Glomeruli und damit zu einer erhöhten Permeabilität für andere Proteine, andererseits reichen jedoch die oben schon genannten Ursachen auch ohne B-J-Proteinurie für die Entstehung einer Nierenschädigung und daraus folgender Eiweißausscheidung aus.

Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz und der Stärke der B-J-Proteinausscheidung konnte nicht festgestellt werden, wohl jedoch zwischen dem Grad der Nierenschädigung und der auftretenden B-J-Proteinämie (216). Die akute Niereninsuffizienz ist im Gegensatz zur chronischen Niereninsuffizienz beim Myelom ein seltenes Ereignis. Für ihre Entstehung ist die Dehydration, wie sie z.B. durch fieberhafte Infekte, verminderte Flüssigkeitszufuhr, Durchfälle und Erbrechen zustande kommt, verantwortlich (186, 197). Die schnelle Dehydration dürfte durch den Zusammenbruch der hormonalen und renalen Flüssigkeitsvolumenregulation, deren entscheidender Faktor die Natrium-Rückresorption im Tubulus ist, stark begünstigt werden. Auch für die Oligurie bzw. Anurie nach intravenöser Pyelographie, worüber in der Literatur häufig berichtet wurde, ist nicht das Kontrastmittel per se verantwortlich, sondern vorbereitende Maßnahmen, wie Durstenlassen, Gabe von Abführmitteln und die abdominelle Kompression. Es ist wahrscheinlich, daß die akute Niereninsuffizienz bei Patient Go. nach i.v.-Urografen-Infusion wohl durch eine Dehydration zustande gekommen ist. Viele angelsächsische Autoren (135, 121, 227) lehnen nach neueren Untersuchungen einen ursächlichen Zusammenhang zwischen i.v.-Pyelogramm und dem Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz bei Plasmozytompatienten ebenfalls ab.

Das gilt insbesondere für die heute gebräuchlichen Kontrastmittel (108). Die Autoren raten aber, eine Dehydratation bei der Vorbereitung zum Plasmozytom bei diesen Patienten zu vermeiden.

Eine Erhöhung des Serum-Kalzium-Spiegels, die bei den üblichen Plasmozytomen relativ häufig ist (116, 216, 210) und zumindest zum Teil mit der Hyperproteinämie zusammenhängt (79, 170, 210, 240) fand sich bei unseren B-J-Plasmozytomen nur selten. 7 unserer Patienten konnten von der Diagnosestellung an mit Alkeran behandelt werden. 2 Patienten sprachen auf die Therapie nicht an; eine Patientin (Kappa-Typ) kam schon präfinal zur Aufnahme und wurde nur noch einen Monat behandelt. Bei einer anderen Patientin (Kappa-Typ) war wegen der auftretenden Thrombo- und Leukopenie keine ausreichende Therapie möglich. 3 Patienten sprachen gut auf die Therapie an. Der Therapieerfolg wurde anhand einer Normalisierungstendenz der Elektrophorese, der Abnahme der B-J-Proteinausscheidung, der Abnahme der Schmerzen und der Besserung des Wohlbefindens beurteilt. Die Häufigkeit des Therapieerfolgs entspricht damit der beim typischen Plasmozytom. So trat bei 38 von 45 der von OSSERMAN (125) mit Melphalan behandelten Patienten eine Besserung ein. Bei CARBONE (32) sprachen 73 % der Patienten mit initialer Therapie auf cytostatische Substanzen an und hatten eine mittlere Überlebenszeit von 23 Monaten. Im Gegensatz dazu fand sich nur bei 25 % der Patienten, die irgendwann einmal während des Verlaufs cytostatisch behandelt worden waren, ein Erfolg. Als Maßstab dafür setzte er wenigstens eines von folgenden Kriterien:

mindestens 50 %ige Abnahme des 24-Stunden-Urinproteins, mindestens 50 %ige Verminderung des Myelomproteins im Serum, mindestens 2 g% Zunahme des Hb-Wertes oder mindestens 50 %ige Abnahme von meßbaren Plasmozytomherden.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen von BERGSAGEL (20) bestand bei unseren Patienten keine unterschiedliche Ansprechbarkeit auf die cytostatische Behandlung mit Alkeran zwischen Lambda- und Kappaketten-Typ. OSSERMAN (125) und LEE (109) gelangten zu dem gleichen Ergebnis.

Immunelektrophoretisch wurde bei unseren Fällen auch nach eingehender Untersuchung kein abnormes Gamma G-, Gamma A-, Gamma M- oder Gamma D-Globulin gefunden. Eine B-J-Präzipitationslinie war in 6 Seren und 13 untersuchten Urinen vorhanden und kam außer mit Antihumanserum und Anti-Immunglobulinserum nur noch mit kettenpezifischem Anti-B-J-Protein-Serum zur Darstellung. Diese Linie verläuft wegen der schnellen Diffusion und dem niedrigen Molekulargewicht des B-J-Proteins zwischen der Antikörperrille und der Gamma-Globulinpräzipitationslinie kathodenwärts von der Auftragsstelle; sie mündet kathodisch in die Gamma G-Linie ein. Auf die Wichtigkeit der Verwendung von verschiedenen Serum- und Urinkonzentrationen sei hingewiesen.

Bei einer Patientin fanden sich 2 kleine schmalbasige Gradienten in der Papierelektrophorese. Hierbei könnte neben dem B-J-Protein vom Lambda-Typ ein im Vergleich zu diesem "unvollständiges Protein" oder ein Polymerisationsprodukt vorhanden gewesen sein, wie das andere Autoren beschrieben haben (22, 235, 215, 34, 18).

Leider stand uns nicht genügend Untersuchungsmaterial für weitere Untersuchungen zur Verfügung.

73 % unserer Fälle zeigten elektrophoretisch eine Hypo-Gamma-Globulinämie. Bei 60 auswertbaren B-J-Myelomen aus der Literatur (147, 241, 196, 210, 110, 185, 94, 194, 216, 201, 236, 115) fand sich bei 68 % eine Hypo-Gamma-Globulinämie, sonst fanden sich normale Gamma-Globulinwerte und in ganz seltenen Fällen eine Hyper-Gamma-Globulinämie (110, 210).

Eine quantitative Verminderung der Immunglobuline bestand bei 9 von 11 untersuchten Fällen. Lediglich 33 % der Patienten boten ein klinisch manifestes Antikörpermangelsyndrom. Auch diese Angaben stimmen mit den bei anderen Paraproteinämien erhobenen Befunden überein. ZAWADZKI (243) fand bei 80 % der B-J-Myelome eine quantitative Verminderung wenigstens eines Immunglobulins gegenüber 73 % bei allen Plasmazytomen. Die Hypo-Gamma-Globulinämie bei Patienten mit B-J-Myelomen tritt wahrscheinlich deshalb auffälliger in Erscheinung und wird damit zu einem hervorstechenden Befund, weil im Serum ein Paraproteingradient mit seinem relativ hohen Anteil fehlt.

Entsprechend der papierdektrophoretischen und immun-elektrophoretischen Befunde zeigte die sedimentations-analytische Untersuchung des Serums außer einer Vermehrung der A- und einer Verminderung der G-Komponente keine weiteren Besonderheiten. Wenn auch eine B-J-Proteinämie vorliegt, so ist sie durch Ultrazentrifugen-Untersuchung nicht zu erfassen, da die B-J-Proteine mit der A-Komponente sedimentieren. Dagegen zeigte die Ultrazentrifugenuntersuchung des Urins eine Komponente mit $s_{20} = 2,8 - 4,3$.

Über den Zusammenhang zwischen Prognose und Überlebenszeit einerseits und Differenzierungsgrad der Zellen, immunologischen Typ des Paraproteins und einigen klinisch-chemischen und hämatologischen Befunden sind von zahlreichen Autoren Untersuchungen angestellt worden.

So fanden OLHAGEN et al. (147) bei einem Plasmazytomtyp, den wir nach dem elektrophoretischen Bild und der B-J-Proteinausscheidung zu den B-J-Plasmazytomen rechnen würden, insgesamt einen mehr malignen, undifferenzierten Zelltyp. Sie vermuteten deshalb, daß die Bildung eines höhermolekularen Globulins eine höhere

Zelldifferenzierung benötigt, als die eines mikromolekularen Proteins. WUHRMANN et al. (239) fanden bei 2 Plasmozytomen mit normalem Serumeiweißbild und bei 10 Alpha 2-Plasmozytomen, von denen wahrscheinlich ein großer Teil B-J-Plasmozytome waren, sehr häufig unreife und atypische Myelomzellen. Weiterhin sollte diese Plasmozytomform mit einer kürzeren Lebensdauer einhergehen. ASTALDI et al. (7) stellten bei einer Untersuchung fest, daß unreife Plasmozytome ein intensiveres Proliferationsvermögen und damit auch einen rascheren letalen Ausgang haben sollen. Dagegen fanden sie die Zusammenhänge zwischen der Zellproliferation und der Dysproteinämie uneinheitlich. Wie einige andere Untersucher (78, 194, 196, 236) haben auch wir histologisch typische ziemlich hochdifferenzierte Plasmozytome mit isolierter B-J-Proteinbildung beobachten können. Immerhin ist die Häufigkeit von undifferenzierten, dem Reticulum nahestehenden Zelltypen und von atypischen Formen auffallend (2, 239, 196, 110, 194, 201, 236, 98, 115). Ein direkter Zusammenhang zwischen Zytomorphologie, elektrophoretischem Befund und Malignitätsgrad verschiedener Plasmozytome besteht nach unseren Untersuchungen nicht. Auch die Behauptung, daß die sogenannten Alpha 2-Plasmozytome besonders bösartig verlaufen sollen (239), scheint nicht haltbar. Wir konnten unter 12 Fällen 2 histologisch und elektrophoretisch gesicherte typische Alpha 2-Plasmozytome vom immunologischen Gamma G- und Gamma A-Typ beobachten, die bis jetzt ohne jegliche Behandlung 6 bzw. 8 Jahre leben; bei den anderen entsprach die Überlebenszeit der bei den übrigen Plasmozytomen.

CARBONE (32) fand einen direkten Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit einerseits und dem Schweregrad der Erkrankung bei der Aufnahme, dem Hb-Wert, Serumkalzium und dem BUN (s. Lit.Übersicht).

Obwohl sich deren Manifestationshäufigkeit bei den verschiedenen immunologischen Typen unterschied, konnte er keinen signifikanten Unterschied in der Überlebensdauer feststellen. Sie beträgt nach seinen Angaben und solchen aus der Literatur (32, 157, 210) durchschnittlich 20 - 24 Monate.

Die Überlebenszeit unserer Patienten mit B-J-Plasmozytom war nicht kürzer als bei den übrigen Plasmozytomkranken. Sie betrug bei den 6 Patienten, die wir während ihrer ganzen Krankheitsdauer beobachten konnten, im Durchschnitt 29 Monate, wobei 2 Patienten ausgesprochen lange Verläufe zeigten: 54 und 84 Monate. Bei 3 noch lebenden Patienten beträgt die Beobachtungszeit 48, 18 und 60 Monate. In diesem Zusammenhang ist auch interessant, daß auch benigne oder symptomarme B-J-Paraproteinämien beschrieben worden sind. ZAWADZKI und EDWARDS (242) beschrieben 2 Fälle, HÄLLEN (78) über einen mit mikromolekularer Paraproteinämie ohne klinische Zeichen eines Plasmozytoms. Die Beobachtungszeit der Patienten von ZAWADZKI betrug 9 Monate bzw. 8 Jahre. HUHNSTOCK (51) berichtet über ein sogenanntes symptomarmes Plasmozytom, bei dem nur der Knochenmarksbefund typisch für ein Plasmozytom war. Bei dem Patienten änderte sich die Symptomatik ohne Behandlung innerhalb von 9 Jahren nicht. HARRISON und BLAINNEY (81) beobachteten 2 männliche Patienten mit Fanconi-Syndrom und B-J-Proteinausscheidung ohne die klassische Symptomatik des Plasmozytoms. Sie nehmen an, daß die tubuläre Schädigung sekundär durch die L-Kettenausscheidung bedingt war.

Die Frequenz von Kappa:Lambda-Ketten bei B-J-Myelomen betrug bei unseren Fällen 6/3, bei 36 veröffentlichten Fällen von B-J-Plasmozytomen (185, 216, 82, 236, 228, 2, 68, 242, 32) 20/16.

SOLOMON (216) findet bei einer größeren Serie das Verhältnis von 16/14. Die Verteilung von Lambda- und Kappa-B-J-Proteinen beim typischen Plasmozytom beträgt nach FAHEY (57) 16/12.

Das Verhältnis von Kappa- zu Lambdaketten im Normalurin soll nach BERGGARD (18) 3/1 und nach VAUGHAN et al. (225) ungefähr 2/1 betragen.

Vergleicht man das klinische Bild sowie die klinisch-chemischen Befunde der bis jetzt mitgeteilten Bence-Jones-Myelome mit dem der übrigen Plasmozytome, so liegt der wesentliche Unterschied in der Abwesenheit einer großen Paraproteinzacke in der Serumelektrophorese und dem Auftreten einer Hypoproteinämie, Hypo-Gamma-Globulinämie sowie einer nahezu immer vorhandenen starken Bence-Jones-Proteinurie. Außerdem fällt oft eine reaktive Vermehrung der Alpha 1- und Alpha 2-Globuline auf. Das Fehlen der typischen Blutsenkung hängt wahrscheinlich mit dem Fehlen des kompletten Paraproteins im Serum und somit auch seiner Wirkung auf Suspensionsstabilität bzw. Ballungsbereitschaft der Erythrocyten zusammen. Eine sogenannte "Sturz- oder Rekordsenkung" haben wir bei unseren 15 Bence-Jones-Plasmozytomen nicht feststellen können, was mit den Angaben in der Literatur übereinstimmt (81, 83, 110, 115, 124, 159, 188, 196, 220, 239). Die Blutsenkung zeigte vielmehr gleiche Form und Intensität wie bei den übrigen malignen oder infektiösen Prozessen.

Die Nichtbeachtung der genannten Merkmale ist zugleich der Grund für häufige Fehldiagnosen und das zu spät erkannte Grundleiden. Zunächst wurde bei keinem unserer Fälle die Diagnose 'Plasmozytom' gestellt; oft vergingen etliche Monate bis zu Jahren, ehe sie endgültig geklärt wurde.

Würde man bei Patienten mit Knochenschmerzen und weiteren tumorverdächtigen Symptomen beim Auftreten von Hypoproteinämie, Hypo-Gamma-Globulinämie und Proteinurie mit ähnlicher Akribie nach einem Plasmozytom suchen, wie beim Erscheinen eines schmalbasigen Gradienten in der Serumelektrophorese, dann könnten auch diese Fälle frühzeitiger erkannt werden.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über 15 Fälle von Bence-Jones-Plasmozytom berichtet. Davon konnten 7 immunologisch als zum Kappa- und 3 als zum Lambda-Typ gehörig gesichert werden. 13 Patienten zeigten eine mikromolekulare Paraproteinurie, 6 gleichzeitig eine Bence-Jones-Proteinämie, einer nur eine B-J-Proteinämie. Die elektrophoretische Mobilität der B-J-Proteine variierte zwischen dem Alpha 1- und Gamma-Bereich. Die B-J-Proteine waren 12mal durch die Ringprobe, 14mal durch die Papierelektrophorese des eingeengten Urins nachweisbar und zeigten in der Ultrazentrifugen-Untersuchung des Urins ein s_{20} zwischen 2,8 und 4,3. Bei der Mehrzahl der Fälle bestanden Hypoproteinämie (73 %), Hypo-Gamma-Globulinämie (73 %), Zeichen einer Niereninsuffizienz (53 %) und Osteolysen (87 %) bzw. Osteoporose (100 %). Immunelektrophoretisch war neben einer Verminderung der Immunglobuline in fast der Hälfte aller Seren und in fast allen Urinen zugleich eine Bence-Jones-Protein-Präzipitationslinie nachweisbar. Es bestand keine Beziehung zwischen der Stärke der Begleitalbuminurie bzw. -proteinurie, Bence-Jones-Proteinausscheidung, Schwere des Krankheitsbildes und dem Schweregrad der Niereninsuffizienz. Auch fehlte ein Zusammenhang zwischen Zytomorphologie, elektrophoretischem Befund und Malignitätsgrad verschiedener Plasmozytome. Eine unterschiedliche Ansprechbarkeit auf die cytostatische Behandlung mit Alkeran zwischen dem Lambda- und Kappa-kettentyp konnte nicht beobachtet werden.

Zum wesentlichen Unterschied des Bence-Jones-Myeloms von den anderen Plasmozytom-Typen wird auf die Abwesen-

heit einer großen Paraproteinzacke in der Serum-
elektrophorese und das Auftreten einer Hypoproteinämie,
Hypo-Gamma-Globulinämie und einer fast immer vorhande-
nen starken Bence-Jones-Proteinurie hingewiesen.

Hinsichtlich des klinischen Bildes, der Organmani-
festation, der Ansprechbarkeit auf die cytostatische
Therapie sowie des Verlaufs und der Prognose fanden sich
keine Unterschiede zu den anderen Plasmozytomformen.

5. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ADAMS, W.,
ALLING, E.,
LAWRENCE, I. : Multiples Myelom. Seine Diagnose
in Klinik und Laboratorium unter
besonderer Berücksichtigung der
elektrophoretischen Abnormali-
täten.
Amer. J.med.Sci. 5:141 (1949)
- 2) ALPER, A. : Cryoglobulinuria: Studies of a
cryo-Bence-Jones-protein.
Acta Med. Scand.Suppl.
445 : 200 (1966)
- 3) ANDERSCH, H.,
STOBBE, H. : Über die Skala der Skelettver-
änderungen beim Plasmozytom im
Röntgenbild.
Dtsch.Gesundheitswesen
13 : 1300 (1963)
- 4) APITZ, K. : Virchows Arch.path.Anat.
306 : 631 (1940)
- 5) ASKONAS, B.,
WILLIAMSON, K. : Balanced heavy and light chain
synthesis in immune tissue and
disulphide bond formation in
IgG assembly.
Nobel Symposium 3 : 369 (1967)
- 6) ASKONAS, B. : A study on globulin formation
by plasma-cell neoplasm (X5563)
transplantable in mice.
Biochem.J. 79 : 33 (1961)
- 7) ASTALDI, G.,
WUHRMANN, F.,
WUNDERLY, Ch. : Untersuchungen über Korrelationen
zwischen Proliferationstätig-
keit, cytologischem Bild, Para-
Dysproteinämie und klinischem
Verlauf des Plasmozytoms.
Klin.Wschr. 32 : 139 (1954)
- 8) AUGENER, W. : Immunanalyse von Glykoproteinen.
Proc.XLLth Colloqu. Protides
Biol.Fluids, Brügge 1964, p. 363
- 9) BAARS, H. : Variabilität von Paraproteinen
bij de Ziekte von Kahler.
Thesis, Utrecht, Druckerij Fa.
Schotanus and Jens (1955)

- 10) BAGLIONI, C.,
LA VIA, M.,
VENTRUTO, V. : A Study of Immunglobulin Structure 1. The Fingerprinting at aminoethylated Bence-Jones-Proteins.
Biochim.Biophys.Acta 111:479 (1965)
- 11) BAGLIONI, C.,
CIOLI, D. : A Study of Immunglobulin Structure 2. The Comparison of Bence-Jones-Proteins by Peptide Mapping.
J. Exp.Med. 124 (1966)
- 12) BATTS, M. : Arch. Surg. 39 : 80 (1939)
- 13) BAYNE-JONES, S.,
WILSON, D. : Bull. Johns Hopk.Hosp.
33 : 119 (1922), Zit.nach 193
- 14) BAYNE-JONES, S.,
WILSON, D. : Bull. Johns Hopk.Hosp.
33 : 37 (1922), Zit.nach 193
- 15) BAYNE-JONES, S.,
WILSON, D. : Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.)
18 : 220 (1920), Zit.nach 193
- 16) BELL, E.T. : Renal Lesions Associated with Multiple Myeloma.
Amer.J.Path. 9 : 393 (1933)
- 17) BENCE JONES, B. : On a new substance occurring in the urine of a patient with "mollities ossium".
Phil.Tr. Royal Soc.London (1848)
- 18) BERGGARD, L.,
PETERSON, P. : Immunoglobulin components in normal human urine.
Nobel Symposium 3 : 71 (1967),
Almquist u. Wiksell, Stockholm.
- 19) BERGGARD, L.,
EDELMA, G. : Normal Counterparts to Bence-Jones-Proteins: Free L Polypeptide Chains of Human Gamma-Globulin.
Proc.Acad.Nat.Sci. 49:330 (1963)
- 20) BERGSAGEL,
MIGLIORE,
GRIFFITH : Science 148 : 376 (1965)
- 21) BERNIER, G.,
CEBRA, J. : Polypeptide Chains of Human Gamma-Globulin: Cellular Localisation by Fluorescent Antibody.
Science 144 : 1590 (1964)
- 22) BERNIER, G.,
PUTNAM, F. : Polymerism, Polymorphism and Impurities in Bence-Jones-Proteins.
Biochim.Biophys.Acta 86 (1964)

- 23) BING, J., : Acta Med.Scand. 92:415 (1937)
PLUM, P.
- 24) BJORNEBOE, M., : Klin.Wschr. 20:314 (1941)
GORMSEN, H.
- 25) BOECKER, W., : Zur Klinik des solitären
KNEDEL, M. Plasmozytoms.
Münchener Med.Wschr. 94:504 (1952)
- 26) BOTTURA, C. : Chromosome abnormalities in
multiple myeloma.
Acta Haemat. 30:274 (1963)
- 27) BRAUNSTEINER, H. : Proc.Europ.Kongr.Haemat.
Kopenhagen (1957)
- 28) BRITTINGER, G., : Zur Klinik der Paraproteinämien.
KÖNIG, E. Schweiz.Med.Wschr. 95:1584 (1965)
- 29) BURTIN, P., : Rev.franc.Et.clin.biol.
HARTMANN, J., 1 : 17 (1956)
FAUVERT, R.,
GRABAR, P.
- 30) BURTIN, P., : C.R.Acad.Sci. (Paris)
HARTMANN, L., 241 : 339 (1955)
FAUVERT, R.,
GRABAR, P.
- 31) BURTIN, P., : L'origine cellulaire des immuno-
BUFFE, D. globulines.
Immunopathology 1V : 273 (1965)
- 32) CARBONE, P., : Plasmacytic Myeloma: A Study of
KELLERHOUSE, L., the Relationship of the Survival
GEHAN, E. to Various Clinical Manifesta-
tions and Anomalous Protein
Type in 112 Patients.
Am.J.Med. 42 : 937 (1967)
- 33) CHIAPPINO, G., : Demonstration with Immuno-
PERNIS, B. fluorescence of 19 S Macro-
globulins and 7 S Gamma Globulins
in Different Cells of the Human
Spleen.
Path.Microbiol. 27 : 8 (1964)
- 34) CIOLI, D., : Origin of Structural Variation
BAGLIONI, C. in Bence-Jones Proteins.
J.Mol. Biol. 15 (1966)

- 35) CIOLI, D., : Studies on the synthesis of the
BAGLIONI, C. peptide chains of human immuno-
globulins.
Nobel Symposium 3 : 401 (1967)
- 36) CLAMP, J., : The source of the apparent Carbo-
BERNIER, G., hydrate Content of Bence-Jones-
PUTNAM, F. Proteins.
Biochim.Biophys.Acta 86 : 149 (1964)
- 37) COHEN, S. : Heterogeneity of immunoglobulin
light chains.
Nobel Symposium 3 : 21 (1967)
- 38) COHN, M. : Antibody synthesis: the take home
lesson.
Nobel Symposium 3 : 615 (1967)
- 39) CREYSSEL, R., : Etude comparative des Mobilités
SITE, J., Electrophoretiques des Proteins
RICHARD, G. Myelomateuses Seriques et Urin-
aires.
Rev.Franc.Etudes Clin. et Biol.
11 : 290 (1966)
- 40) CURTAIN, C. : Brit.J. exp. Path. 40 : 255 (1959)
- 41) DENT, C., : Biochem.J. 44 : 610 (1949)
ROSE, G.
- 42) DERRIEN, Y. : Compt. rend.soc.biol.
146 : 284 (1952)
- 43) DEUTSCH, H., : J.biol.Chem. 222 : 39 (1956)
MORTON, J.,
KRATOCHVIL, C.
- 44) DEUTSCH, H., : J.biol. Chem. 216 : 103 (1953)
KRATOCHVIL, C.,
REIF, A.
- 45) DUNN, T. : Plasma-cell neoplasm beginning
in the ileocecal area in strain
C₂H mice.
J.Nat.Cancer Inst. 19:371 (1957)
- 46) EASLY, C., : Struktural Studies of the Immuno-
PUTNAM, F. globulines III. Aminoethylated
Type K Bence-Jones Proteins.
J.Biol.Chem. 241 :3671 (1966)

- 47) EDELMAN, G.,
GALLY, J. : Proc.Nat.Acad.Sci.U.S.
51 : 846 (1964)
- 48) EDELMAN, G.,
POULIK, M. : Studies on Structural Units of
the Gamma-Globulins.
J.Exp.Med. 113 (1961)
- 49) EDELMAN, G.,
GALLY, J. : The Nature of Bence-Jones-Proteins.
J.Exp.Med. 116 : 207 (1962)
- 50) EDELMAN, G.,
BENACERRAF, B. : On Structural And Functional
Relations Between Antibodies And
Proteins of The Gamma System.
Proc.Nat.Acad.Sci. 48 : 1035 (1962)
- 51) VAN EIJK, H.,
MONFOORT, C.,
WESTENBRINK, H. : Purifikation, analysis and pro-
perties of some Bence-Jones
proteins.
Koninkl.Med.Acad.Wetenschap.
Proc.Series C 66 : 363 (1963)
- 52) VAN EIJK, H.,
MONFOORT, C. : Group-characteristik differences
in amino acid composition between
Bence-Jones proteins of Burtin
Types 1 und 2.
Biochim.Biophys.Acta 86:410 (1964)
- 53) ENGLE, R.,
WALLIS, L. : Multiple Myeloma and adult
Fanconi syndrome.
Am.L.Med. 22 : 5 (1957)
- 54) ENGLE, R.,
NACHMAN, R. : Two Bence-Jones proteins of
Different Immunologic types in
the same Patient with Multiple
Myeloma.
Blood 27 : 74 (1966)
- 55) EPSTEIN, W.,
TAN, M. : Bence-Jones proteinemia associated
with systemic lupus erythematoses.
Arthritis Rheum. 7:733 (1964)
- 56) FAHEY, J. : Heterogeneity of myeloma proteins.
J.clin.Invest. 42:111 (1963)
- 57) FAHEY, J.,
SOLOMON, A. : Two Types of Gamma-Myeloma Pro-
teins, Beta 2A-Myeloma Proteins,
Gamma 1-Macroglobulins and Bence-
Jones Proteins identified by two
Groups of common Antigenic
Determinants.
J.Clin.Inv. 42:811 (1963)

- 58) FAHEY, J. : Structural Basis for the Differences between Type 1 and Type 2 Human Gamma-Globulin Molecules. J.Imm. 91:448 (1963)
- 59) FATEH-MOGHADAM, A., : Doppelparaproteinämie.
WÜRZ, H.,
OESER, R.,
KNEDEL, M. Dtsch.Med.Wschr. 93:1695 (1968)
- 60) FATEH-MOGHADAM, A., : Die Bedeutung der Immunglobuline
LAMERZ, R., für die Diagnose und Verlaufs-
EISENBURG, J., beurteilung von Lebererkrankungen.
KNEDEL, M. Klin.Wschr.
- 61) FERGUSON, J., : Macroglobulinemia with
MACKAY, I. chromosomal anomaly.
Australasian.Ann.Med.12:197 (1963)
- 62) FLEISCHMAN, J., : Arch.Biochem. and Biophysics Suppl.
PAIN, R., 1 : 174 (1962)
PORTER, R.
- 63) FLEISCHMAN, J., : Biochem. 88 : 220 (1963)
PORTER, R.,
PRESS, E.
- 64) FLYNN, F., : J.Clin.Pathol. 11 : 334 (1958)
STOW, E.
- 65) FOUGEREAU, M., : Corroboration of recent Models of
EDELMAN, G. the Gamma G-Immunglobulin Molecule.
J.Exp.Med. 121:373 (1965)
- 66) FRANKLIN, E., : Heavy chain Disease: A New Disorder
LOWENSTEIN, J., of Serum Gamma-Globulins.
BIGELOW, B., Am.J.Med. 37:332 (1964)
MELTZER, M.
- 67) FRANKLIN, E. : Structural Studies of Human γ S
Gamma G-Globulin Further Obser-
vations of a Naturally occurring
Protein Related to the
Crystallizable (Fast) Fragment.
J.Exp.Med. 120:691 (1964)
- 68) GAFNI, J., : On the Origin of Amyloid: Study
MERKER, H-J., of an Amyloid Tumor on Multiple
SHIBOLET, S., Myeloma.
SCHAR, E., Ann.Int.Med. 65:1031 (1966)
HELLER, H.

- 69) GALLY, J.,
EDELMAH, G. : Protein-Protein Interactions
among L Polypeptide Chains of
Bence-Jones Proteins and Human
Gamma-Globulins.
J.Exp.Med. 119:817 (1964)
- 70) GALLY, J.,
EDELMAH, G. : Physicochemical Properties of
Bence-Jones Proteins in the Form
of L-Chain Dimers.
Biochim.Biophys.Acta 94:175 (1965)
- 71) GRABAR, P.,
WILLIAMS, C. : Méthode permettant l'étude con-
juguée des propriétés électro-
phorétiques et immunochimiques
d'un mélange de protéines.
Application au sérum sanguin.
Biochim.biophys.Acta (Amst)
10 (1953)
- 72) GRASSMANN, W.,
HANNIG, K. : Ein einfaches Verfahren zu Analyse
der Serumproteine und anderer
Proteingemische.
Naturwissenschaften 37 (1950)
- 73) GREY, H.,
MANNIK, M.,
KUNKEL, H. : J. Exp.Med. 121 : 561 (1965)
- 74) GREY, H.,
MANNIK, M. : Specifity of Recombination of H
and L Chains from Human Gamma G-
Myeloma Proteins.
J.Exp.Med. 122:619 (1965)
- 75) VAN DER GRIENT, A., : A Patient with atypical Multiple
EBELS, E. Myeloma.
Acta Med.Scand.Suppl. 445 : 216
(1966)
- 76) GROSS, D.,
EPSTEIN, W. : Macroglobulinemia with Bence-
Jones Proteinuria Comparison of
Urinary Protein and L Chain
of Serum Proteins.
J.Clin.Invest. 43:83 (1964)
- 77) DI GUGLIELMEO, R. : I Plasmocitomi.
Verl.Abruzzini, Rom 1955
- 78) HÄLLEN, J. : Frequency of Abnormal Serum
Globulins (M-Komponents) in the
Aged.
Acta Med.Scand. 173:737 (1963)

- 79) HAMMACK, W.,
HOLLEY, H. : The influence of abnormal plasma proteins on the laboratory tests utilized in the diagnosis of rheumatoid diseases.
J.Lab.clin.Med. 58:366 (1961)
- 80) HARDY, S.,
PUTNAM, R. : Proteins in Multiple Myeloma IV. Interaction with Metabolic Nitrogen.
J.Biol.Chem. 212:371 (1955)
- 81) HARRISON, J.,
BLAINNEY, J. : Adult Fanconi Syndrome with monoclonal abnormality of immunoglobulin light chain.
J.Clin.Path. 20:42 (1967)
- 82) HARRISON, J.,
BLAINNEY, J.,
HARDWICKE, A.,
ROWE, D.,
SOOTHILL, J. : Proteinuria in Multiple Myeloma.
Clin.Sci. 31:95 (1966)
- 83) HARTMANN, Fr. : Beitrag zur Kenntnis des Verhaltens von Serum- und Urineiweiß beim Plasmozytom.
Kongreß-Zentralblatt f. Inn. Med. 125
- 84) HAUROWITZ, F. : Struktur und Bildung der Antikörper.
Behringwerke-Mitteilungen, Heft 45:47 (1966)
- 85) HEKTOEN, L.,
WELKER, W. : Biochem. J. 34:487 (1940)
- 86) HEREMANS, J.F. u.
M-TH. : Immunelektrophoresis.
Acta Med.Scand.Suppl. 367 (1961)
- 87) HILSCHMANN, N. : The structure of the immunoglobulins (L-chains) and the antibody problem.
Nobel Symposium 3 : 33 (1967)
- 88) HILSCHMANN, N.,
CRAIG, L. : Amino Acid Sequence Studies With Bence-Jones Proteins.
Proc.Nat.Acad.Sci. 53:1403 (1965)
- 89) HITZIG, W.,
STAUFFER, E. : Zur immunelektrophoretischen Untersuchung von Paraproteinen.
Schw.Med.Wschr. 92:1346 (1962)

- 90) HOOD, L., : On the Mechanism of Antibody
GRAY, W., Synthesis: A Species Comparison
DREYER, W. of L-Chains.
Proc.Nat.Acad.Sci. 55:826 (1966)
- 91) HUHNSTOCK, K., : Biochemische und cytologische
MEISER, J., Kontrolluntersuchungen bei symptom-
WEICKER, H. armen Paraproteinämien.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.
70 : 227 (1964)
- 92) HUMPHREY, J., : The metabolism of normal plasma
FAHEY, J. proteins and gamma-myeloma
protein in mice bearing plasma-
cell tumors.
J. clin.Invest. 40:1696 (1961)
- 93) IMHOF, J., : Monoclonal and Diclonal
BALLIEUX, R., Gammopathies.
MUL, N., Acta Mrd.Scand.Suppl.
POEN, H. 445 : 102 (1966)
- 94) JUNGO, O. : Über ein atypisches Plasmozytom.
Ther.Umschau 19 (1962)
- 95) KAPPELER, R., : Klinik der Makroglobulinämie
KREBS, A., Waldenström. Beschreibung von
RIVA, G. 21 Fällen und Übersicht der
Literatur.
Helv.Med.Acta 25:54 (1958)
- 96) KILLANDER, A. u.J., : A monoclonal Gamma-macroglobulin
PHILIPSON, L., complexing with lecithin.
WILLEN, R. Nobel Symposium 3:359 (1967)
- 97) KLEMM, D. : Die paraproteinämischen
Hämoblastosen.
Ergebnisse der inneren Medizin
und Kinderheilkunde.
Springer-Verlag (1967)
- 98) KLEMM, D. : Erscheinungsbild paraproteinämi-
scher Erkrankungen.
Fortschr.d.Med. 84:943 (1966)
- 99) KNEDEL, M., : Über ein präparatives Elektro-
SPERL, F. phoreseverfahren mit Kartonpapier
als Trägermaterial.
Blut 5 : 65 (1965)
- 100) KNEDEL, M., : Die Gradientenelutionschromato-
FATEH-MOGADHAM, A. graphie.
G.I.T. 9:675 (1965)

- 101) KNEDEL, M., : Methoden und Ergebnisse der
FATEH-MOGHADAM, A. Säulenchromatographie in der
klinischen Proteinchemie.
Ergebn.Lab.Med. 2:137 (1965)
- 102) KORNGOLD, L., : Multiple-Myeloma Proteins.
LIPARI, R. Immunological Studies.
Cancer 9 : 183 (1956)
- 103) KORNGOLD, L., : Multiple Myeloma Proteins III.
LIPARI, R. The antigenetic Relationship
of Bence-Jones Proteins to
Normal Gamma-Globulin and Multiple
Myeloma Serum Protein.
Cancer March 1956, S. 262
- 104) KRITZMAN, I., : J.Lab.Clin.Med. 57:905 (1961)
KUNKEL, H.,
McCARTHY, J.,
MELLORS, R.
- 105) KUNKEL, H., : Science 140 : 1218 (1963)
MANNIK, M.,
WILLIAMS, R.
- 106) KUNKEL, H., : Current Trends in Immune
KILLANDER, J., Globulin Research.
MANNIK, M. Acta Med.Scand.Suppl.
445 : 63 (1966)
- 107) LANE, S. : Oral Surg. Oral Med. Oral Path.
5 : 434 (1952)
- 108) LASSER, E., : Contrast Media: Myeloma Protein
LANG, J., Precipitates in Urography.
ZAWADZKI, Z. Jama 198 (1966)
- 109) LEE : Melphalan and the antigenic
Type of Bence-Jones protein
in Myeloma.
Science 149 (1965)
- 110) LEY, H. : Eiweißuntersuchungen und
klinische Beobachtungen bei
Plasmozytomkranken.
Zschr.klin.Med. 151 (1954)
- 111) LIDBLE, G., : Cancer Res. 25:1057 (1966)
GIVENS, J.,
NICHOLSON, W.
- 112) LOHSS, F. : Über qualitativ abnorme Serum-
und Urinproteine.
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 66 (1960)

- 113) LOHSS, F. : Bence-Jones Proteine und ihre Beziehungen zu anderen physiologischen und pathologischen Plasmaproteinen. Proceedings 7th Colloqu., Bruges, p. 357 (1959)
- 114) LONGSWORTH, L.,
SHEDLOWSKI, T.,
MCINNES, D. : Electrophoretic Patterns of Normal and Pathological Human Blood Serum and Plasma. J. exp.Med. 70 : 399 (1939)
- 115) MÄHR, G.,
ROMMEL, K.,
KNOTH, W. : Paramyloidose mit Karpaltunnelsyndrom bei Plasmozytom. Dtsch.med.Wschr. 91:2166 (1966)
- 116) MAGNUS-LEVY, A. : Multiple Myelome. Acta Med.Scand. 95:217 (1938)
- 117) MAGNUS-LEVY, A. : Ztschr.physiol. Chem. 30 : 200 (1900)
- 118) MAGNUS-LEVY, A. : Multiple Myelome. Dtsch.Med.Wschr. 57 : 703 (1931)
- 119) MAGNUS-LEVY, A. : Ztschr.physiol. Chem. 243 : 173 (1936)
- 120) MANCINI, G.,
CARBONARA, A.O.,
HEREMANS, J.F. : Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 2 : 235 (1965)
- 121) MANCINI, G.,
VAERMAN, P.,
CARBONARA, A.,
HEREMANS, F. : A single radial diffusion method for the immunochemical quantitation of proteins. Protides of biol.Fluids 11 : 370 (1964)
- 122) MANNIK, M.,
KUNKEL, H. : Classification of Myeloma Proteins, Bence-Jones Proteins and Macroglobulins into two Groups on the Basis of Common Antigenic Characters. J.Exp.Med. 116:859 (1962)
- 123) MARTIN, N. : J.Clin.Invest. 26:1189 (1947)
- 124) MEIERS, H.,
GEHRMANN, G. : "Maligner Zoster" bei normoproteinämischem Plasmozytom (Bence-Jones-Plasmozytom). Dtsch.med.Wschr.93:435 (1968)

- 125) MELLORS, R.,
KORNGOLD, L. : The cellular origin of human immunoglobulins (Gamma G, Gamma IM, Gamma 1A).
J.Exp.Med. 118:387 (1963)
- 126) MERWIN, R.,
REDMON, L. : Induction of plasma-cell tumors and sarcomas in mice by diffusion chambers placed in the peritoneal cavity.
J.Nat. Cancer Inst. (1963)
- 127) MEYER, F.,
PUTNAM, F. : The fate of injected Bence-Jones protein.
J.Exp.Med. 117:573 (1963)
- 128) MEYER, F. : C14 Lysine Incorporation into Bence-Jones Protein by Cultures of Myeloma Bone Marrow.
Fed.Proc. 16:222 (1958)
- 129) MILSTEIN, C. : Interchain Disulphide Bridges in Bence-Jones Proteins and in Gamma-Globulin B-Chains.
Nature 205 (1965)
- 130) MÖRSTEIN, K. : On the Demonstration of Bence-Jones Proteinuria.
Acta Med.Scand. 182 (1967)
- 131) MOESCHLIN, S. : Acta haematol. 2:399 (1949)
- 132) MOESCHLIN, S.,
PELAEZ, J.,
HUGENTOBLE, F. : Acta haematol. 6:321 (1951)
- 133) MOHR, U.,
DONTENWILL, W. : Organ- und Blutveränderungen beim KG-13-Plasmozytom des Goldhamsters.
Zschr.f.Krebsforschung
66 : 29 (1964)
- 134) MOORE, D.,
KABAT, E.,
GUTMAN, A. : Bence-Jones Proteinemia in Multiple Myeloma.
J.Clin.Invest. 22:67 (1943)
- 135) MORGAN, JR.,
HAMMACK, W. : Intravenous Urography in Multiple Myeloma.
New Engl.J.Med. 275 (1966)
- 136) NACHMAN, R.,
ENGLE, R. : Gamma Globulin: Unmasking of Hidden Antigenic Sites on Light Chains.
Science 145 : 167 (1964)

- 137) NACHMAN, R., : Correlation of Immunologic and
ENGLE, R., Structural Heterogeneity of
COPELAND, L. Bence-Jones Proteins.
J.Imm. 97 : 356 (1966)
- 138) NACHMAN, R., : Antigenic Uniqueness of Bence-
ENGLE, R. Jones Protein.
Nature 205 : 290 (1965)
- 139) NACHMAN, R., : Subtypes of Bence-Jones Proteins.
ENGLE, R., J.Imm. 95:295 (1964)
STEIN, ST.
- 140) NADEAU, L., : Familial multiple myeloma.
MAGALINI, S., Arch.Path. 61:101 (1956)
STEFANINI, M.
- 141) NATHANS, D., : J.Exp.Med. 108:121 (1958)
FAHEY, J.,
POTTER, M.
- 142) NEET, K., : Characterization of the Thermal
PUTNAM, F. Denaturation of Bence-Jones
Proteins by Ultrazentrifugation
at elevated Temperatures.
J.Biol.Chem. 241:2320 (1966)
- 143) NELSON, M.G., : Plasmocytoma of Lymph Glands.
LYONS, A. Cancer 10:1275 (1957)
- 144) NISONOFF, A., : Nature 189:293 (1961)
MARKUS, G.,
WISSLER, F.
- 145) NORDENSON, N. : Myelomatosis. A clinical review
of 310 cases.
Acta Med.Scand,Suppl.
445 : 178 (1966)
- 146) NOSSAL, G., : Single cell studies on 19 S
SZENBERG, A., antibody production.
ADA, G., J.Exp.Med. 119:485 (1964)
AUSTIN, C.
- 147) OLHAGEN, B., : The Endocellular Nucleic Acid
THORELL, B., Distribution and Plasma Protein
WISING, P. Formation in Myelomatosis.
Scand.J.Clin.u.Lab.Inv.
1 : 23 (1949)
- 148) OLINS, D., : The Antigenic Structure of
EDELMAN, G. the Polypeptide chains of
Human Gamma-Globulin.
J.Exp.Med. 116:635 (1962)

- 149) OSSERMAN, E. : The association between plasma-cytic and monocytic dyscrasias in man; clinical and biochemical studies.
Nobel Symposium 3 : 573 (1967)
- 150) OSSERMAN, E., TAKATSUKI, K. : Considerations regarding the pathogenesis of the plasma-cytic dyscrasias.
Series haemat. 4:28 (1965)
- 151) OSSERMAN, E., TAKATSUKI, K., TALAL, N. : Multiple myeloma 1. The pathogenesis of "amyloidosis".
Seminars haemat. 1 (1964)
- 152) OSSERMAN, E. : Melphalan and Antigenic Type of Bence-Jones Protein in Myeloma.
Science 149 (1965)
- 153) OSSERMAN, E. : Amyloidosis and Plasma Cell Dyscrasia.
Immunopathology IV (1965)
- 154) OSSERMAN, E., TAKATSUKI, K. : Clinical and Immunochemical Studies of Four Cases of Heavy Chain Disease.
Am. J. Med. 37 (1964)
- 155) OSSERMAN, E., TAKATSUKI, K. : Plasma-Cell Myeloma: Gamma-Globulin Synthesis and Structure.
Medicine 2 : 357 (1963)
- 156) OSSERMAN, E., LAWLOR, D. : Immuno-electrophoretic characterization of the Serum and Urinary Proteins in Plasma Cell Myeloma and Waldenström's Macroglobulinemia.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 94:3 (1961)
- 157) OSSERMAN, E. : Plasma-Cell Myeloma II. Clinical Aspects.
New Engl. J. Med. 261:952 (1959)
- 158) OSSERMAN, E., PUTNAM, F., KABAT, E. : Multiple Myeloma. Current Clinical and chemical Concepts.
Am. J. Med. 23:283 (1957)
- 159) PATAKFALVI, A., BACKHAUSZ, R. : Neuere Untersuchungen bezüglich der Diagnose und der Therapie des Plasmozytoms.
Acta Med. Acad. Sci. Hung. 24 (1967)

- 160) PERKINS, W., : The metabolism of I131-labeled
DOHERTY, I., Bence-Jones Protein.
TOWBIN, E. Clin.Res. 7:133 (1959)
- 161) PERNIS, B., : Identification in human lymphoid
CHIAPPINO, G. tissues of cells that produce
group 1 or 2 Gamma-Globulins.
Immunology 7:500 (1965)
- 162) PETERSON, E., : Chromatography of proteins. 1.
SOBER, H. Cellulose ion exchange absorbens.
J.Am.chem.Soc. 78:751 (1956)
- 163) DE PETRIS, S., : Localisation of antibodies in
KARSLBAD, G., plasma cell by electron micros-
PERNIS, B. copy.
J.Exp.Med. 117:849 (1963)
- 164) PHILIPPEN, R. : Triangle (Engl.) 6:111 (1963)
- 165) POLICARD, A., : Rev.hemat.9:403 (1954)
COLLET, A.,
GILTAIRE-RALYTE,L.
- 166) PORTER, R. : Biochem.J. 73:119 (1959)
- 167) PORTER, R. : Structure of antibodies.
Protides of the Biol.Fluids
11th Coll (1963)
- 168) POTTER, M., : Induction of plasma cell neo-
BOYCE, C. plasm in strain BALB/c mice with
mineral oil and mineral-adju-
vants.
Nature 193:1086 (1962)
- 169) POTTER, M., : Abnormal serum protein and bone
FAHEY, J., destruction in transmissible
PILGRIM, I. mouse plasma-cell neoplasm.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.
94 : 327 (1957)
- 170) PRASED, A. : Studies on ultrafiltrable
calcium.
Arch.Intern.Med. 105:92 (1962)
- 171) PRENDERGAST, R., : Recombination of Heavy and Light
GREY, H., Chains of Human Gamma A-Myeloma
KUNKEL, H. Proteins: Formation of Hybrid
Molecules and Configurational
Specifity.
J.Exp.Med. 124:185 (1966)

- 172) PRIBILLA, W., : Untersuchungen über die Patho-
STECHER, G., genese der Anämie bei Plasmom-
KANZOW, U. zytom und Macroglobulinämie.
Dtsch.Med.Wschr. 90:988 (1965)
- 173) PUTNAM, F., : Science 120:848 (1954)
MIYAKE, A.
- 174) PUTNAM, F., : J.Biol.Chem. 227:1083 (1957)
MIYAKE, A.
- 175) PUTNAM, F. : Structural evolution of kappa
and lambda light chains.
Nobel Symposium 3:45 (1967)
- 176) PUTNAM, F., : Struktural Studies of human
EASLY, C. Gamma-Globulin through the
analysis of the tryptic peptides
of Bence-Jones Proteins.
Biochim.Biophys.Acta
78 : 231 (1963)
- 177) PUTNAM, F., : Structural study of the Immuno-
EASLY, C., globulin. 1. the tryptic Peptides
HELLING, J. of Bence-Jones Proteins.
J.Biol.Chem. 240:1626 (1965)
- 178) PUTNAM, F., : Structural Relationship among
MIGITA, S., Bence-Jones Proteins.
EASLY, C. Biochim.Biophys.Acta
63 : 539 (1962)
- 179) PUTNAM, F., : The Heat Precipitation of Bence-
EASLY, C., Jones Proteins. 1. Optimum
LYNN, L., Conditions.
RITCHIE, A., Arch.Biochem.Biophys.
PHELPS, R. 83 : 115 (1959)
- 180) PUTNAM, F., : Proteins in Multiple Myeloma III.
HARDY, S. Origin of Bence-Jones Protein.
J.Biol.Chem. 212:361 (1955)
- 181) PUTNAM, F., : Proteins in Multiple Myeloma VIII.
MIYAKE, A. Biosynthesis of Abnormal
Proteins.
J.Biol.Chem. 231:671 (1958)
- 182) PUTNAM, F. : Structural and immunochemical
relationship among Bence-Jones
proteins.
Protides of the Biol.Fluids
10 : 93 (1962)

- 183) PUTNAM, F. : Aberrations of Protein Metabolism in Multiple Myeloma
Interrelationship of Abnormal Serum Globulins and Bence-Jones Proteins.
Phys.Reviews 37 (1957)
- 184) PUTNAM, F. : The Plasma Proteins. Chapter 18:
Abnormal Serum Globulins (1960)
- 185) PUTNAM, F., MEYER, F., MIYAKE, A. : Proteins in Multiple Myeloma V.
Synthesis and Excretion of Bence-Jones Proteins.
J.Biol.Chem. 221:517 (1965)
- 186) REES, E., WAUGH, H., LEXINGTON, K. : Factors in the Renal Failure of
Multiple Myeloma.
Arch.Intern.Med. 116 : 400 (1965)
- 187) RICHTERICH, R. : Klinische Chemie.
Akad.Verlagsgesellschaft,
Frankfurt, S. 212 (1965)
- 188) RITTMAYER, K., SCHLACHETZKI, J. : Paramyloidose, Makroglossie
und Karpaltunnelsyndrom bei
Plasmozytom.
Dtsch.med.Wschr. 93 : 353 (1968)
- 189) RIVA, G., DIALER, K., HÄSSIG, A. : Untersuchungen zur Frage der
Bence-Jonesschen Proteinurie
und Proteinämie.
Helv.Med.Acta 18 (1951)
- 190) ROBINSON, S. : Brit.J.exp.Path. (1927)
- 191) ROHOLT, O., RADZIMSKY, G., PRESSMAN, D. : Specificity in the Combination
of Fd-Fragments to form Hapten
binding Sites.
J.Exp.Med. 123:921 (1966)
- 192) ROHOLT, O., RADZIMSKIY, G., PRESSMAN, D. : Preferential Recombination of
Antibody Chains to form
effective Binding Sites.
J.Exp.Med. 122:785 (1965)
- 193) ROULET, D., SPENGLER, G., GUGLER, E., BÜTLER, R., RICCI, C., RIVA, G., HÄSSIG, A. : Antigenanalytische Untersuchungen
an Paraproteinen.
Helv.Med. Acta 28

- 194) RUFFIE, R., : Les maladies de Kahler a Para-
DE BOISSEZON, J-F., proteines de Bence-Jones.
AYROLLES, CH. Rev. Rheum. 30 (1963)
- 195) RUNDLES, R., : Multiple Myeloma IV. Abnormal
COOPER, G., Serum Components and Bence-
WILLETT, R. Jones Protein.
J. Clin. Invest. 30 (1951)
- 196) SANDKÜHLER, St. : Zur Klinik der Plasmozytomniere.
Dtsch. Arch.Klin.Med.193 (1948)
- 197) SANDKÜHLER, St., : Neuere Erhebungen zur Proteinurie.
HUGENTOBLE, Fl. Ztschr.f.Klin.Med.148 (1951)
- 198) SCHARFF, M. : The assembly of gamma globulin
in relation to its synthesis and
secretion.
Nobel Symposium 3:385 (1967)
- 199) SCHEIDEGGER, J. : Une micro-methode de l'immuno-
electrophorese.
Int.Arch.Allergy 7:103 (1955)
- 200) SCHEURLLEN, P.G. : Über das Bence-Jones Protein.
Klin.Wschr. 42:828 (1964)
- 201) SCHEURLLEN, P.G. : Klinik und Diagnose des Bence-
Jones Plasmozytoms.
Dtsch.med.Wschr.90:1289 (1965)
- 202) SCHEURLLEN, P.G. : Serumeiweißbefunde beim Bence-
Jones Plasmozytom.
Dtsch.med.Wschr. 90:1756 (1965)
- 203) SCHMUZIGER, P., : Störungen des Calcium- und
FLURY, R. Phosphatstoffwechsels beim
multiplen Myelom.
Schw.Med.Wschr. 92:1085 (1962)
- 204) SELIGMAN, M., : Family studies in Waldenströms
DANON, F., macroglobulinemia.
MIHAESCO, C. Series Haemat. 4:50 (1965)
- 205) SELIGMAN, M. : Proc. IV Congr.Immunopathology
(1965)
- 206) SICKEL, G. : Crystalline Glomerular Deposits
in Multiple Myeloma.
Am.J.Med. 27:354 (1959)
- 207) SIROTA, J., : Renal function studies in adult
HAMERMAN, D. with Fanconi Syndrome.
Am.J.Med. 16:138 (1954)

- 208) SMITH, E., : J.biol.Chem. 216:601 (1955)
BROWN, D.,
McFADDEN, M.,
BUETTNER-JANUSCH, V.,
JAGER, B.
- 209) SMITHIES, O. : Antibody Variability.
Science 127:267 (1967)
- 210) SNYPPER, : Multiple Myeloma.
TURNER, Grune and Stratton, New York
MOSKOWITZ (1953)
- 211) SOBER, H., : Chromatography of proteins 11.
GUTTER, F., Fractionation of serum protein
WYCKOFF, M., on anionexchange cellulose.
PETERSON, E. J.Amer.chem.Soc. 78:756 (1956)
- 212) SOLOMON, A., : Fed.Proc. 24:201 (1965)
LITWIN, S.,
KUNKEL, H.
- 213) SOLOMON, A., : Immunohistologic localisation
FAHEY, J., of Gamma 1-macroglobulins,
MALMGREN, R. Beta 2A-myeloma proteins, 6,6S
Gamma-myeloma proteins and
Bence-Jones proteins.
Blood 21 : 403 (1963)
- 214) SOLOMON, A., : Metabolism of Bence-Jones
WALDMANN, T., proteins.
FAHEY, J., J.Clin.Inv. 43:103 (1964)
McFARLANE, A.
- 215) SOLOMON, A., : Low-Molecular-Weight Proteins
KILLANDER, J., Related to Bence-Jones proteins
GREY, H., in Multiple Myeloma.
KUNKEL, H. Science 15 : 1228 (1966)
- 216) SOLOMON, A., : Am.J.Med. 37:206 (1964)
FAHEY, L.
- 217) SORENSON, G. : Electron microscopic observa-
tions of viral particles within
myeloma cells of man.
Exp.Cell.Res. 25:219 (1961)
- 218) STEIN, St., : Individual and Sub-Group Anti-
NACHMAN, R. genic Specifity of Bence-Jones
Protein.
(Nature 200:1180 (1963)
- 219) STOBBE, H. : Schw.Med.Wschr.44:1265 (1960)

- 220) STUDER-WOBMANN, E., : Paraproteinaemia, Bence-Jones
KOLLER, F. Proteinuria and Amyloidosis.
Acta Med.Scand.Suppl.
445 : 147 (1966)
- 221) TITANI, K., : Immunoglobulin Structure:
WHITLEY, E., Variation in the Sequence of
PUTNAM, F. Bence-Jones Proteins.
Science 152:1513 (1966)
- 222) TITANI, K., : Immunoglobulin Structure:
WHITLEY, E., Partial Amino Acid Sequence
AVOGADRO, L., of a Bence-Jones Protein.
PUTNAM, F. Science 149 : 1090 (1965)
- 223) TITANI, K., : Immunoglobulin Structure:
PUTNAM, F. Amino- and Carboxyl-Terminal
Peptides of Type I Bence-Jones
Proteins.
Science 147 : 1304 (1965)
- 224) UTSUMI, S., : Biochem. (ACS) 3:1329 (1964)
KARUSH, F.
- 225) VAUGHAN, J., : J.Clin.Invest. 46:266 (1967)
JACOX, R.,
GRAY, B.
- 226) VAZQUES, J. : J.Lab.Clin.Med. 51:271 (1958)
- 227) VERNON, A. : Intravenous Pyelography in
Multiple Myeloma.
Radiology 87 (1966)
- 228) WALDENSTRÖM, J. : Clinical Diagnosis and Bio-
chemical Findings in Material
of 296 Sera with M-type,
narrow Gamma-Globulins.
Acta Med.Scand.Suppl.
367 : 110 (1961)
- 229) WALDENSTRÖM, J., : Acta Med. Scand. 176:619 (1964)
WINBLAD, J.,
HÄLLEN, J.,
LIUNGMAN, S.
- 230) WALDENSTRÖM, J., : Serologische Reaktionen bei
WINDBLAD, S. Krankheiten mit Gamma-Globulin-
vermehrung.
Acta rheum.scand. 4:3 (1958)
- 231) WALLENIUS, G. : Renal Clearance of Dextran as
Measure of Glomerular
Permeability.
Acta Soc.Med.Upsal 59 (Suppl.4)
: 1 (1954)

- 232) WEICHSELBAUM, T. : Zit.nach M.Reimer: Standard methods of clinical chemistry. vol. 1 : 88. New York Acad. Press (1953)
- 233) WEICKER, H., : Neue Gesichtspunkte der Betrachtung der Protein rie beim HUHNSTOCK, K. Plasmozytom, Klin.Wschr. 59:473 (1951)
- 234) WETTER, O., : Zur Struktur des Bence-Jones BRAUN, W., Proteins. Acta haemat. 38:147 (1967) HERTENSTEIN, Ch.
- 235) WILLIAMS, R., : Low molecular wight L-chain PINNELL, S., components related to Bence-Jones Proteins. J.Lab.Clin.Med. 68 (1966) BRATT, G.
- 236) WILLIAMS, R., : Light-Chain Disease. An Abortive BRUNNING, R., Variant of Multiple Myeloma. WOLLHEIM, F. Ann.int.Med. 65:471 (1966)
- 237) WUHRMANN, F., : Helv.Med.Acta 16:279 (1949) WUNDERLY, Ch., HÄSSIG, A., HUGENTOBLER, F.
- 238) WUHRMANN, F., : Brit.J.exp.Path. 31:507 (1950) WUNDERLY, Ch., HÄSSIG, A.
- 239) WUHRMANN, F., : Über Bluteiweißuntersuchungen WUNDERLY, Ch. bei 60 Fällen von Plasmozytom und ihre klinische Bedeutung. Dtsch.Med.Wschr. 74 (1949)
- 240) WUHRMANN, F., : Dysproteinämien und Para-proteinämien. MÄRKI, H.H. Verlag Schwabe und Co., Basel:Stuttgart (1963)
- 241) WUHRMANN, F., : Neuere klinische Untersuchungen WUNDERLY, Ch. über die Proteinurie. Bull.Schw.akad.Med. 6 (1950)
- 242) ZAWADZKI, Z., : Dysimmunglobulinemia in the EDWARDS, G. Absence of Clinical Features of Multiple Myeloma and Macroglobulinemia. Am.J.Med. 42:67 (1967)

- 243) ZAWADZKI, Z.,
EDWARDS, G. : M-Komponents in Immunoprolife-
rative Disorders.
Am.J.Clin.Path. 48 (1967)
- 244) ZETTERVALL, O. : Some properties of human
G-myeloma globulins with anti-
body-activity.
Nobel Symposium 3:349 (1967)

Ich danke Herrn Professor Dr. H. SCHWIEGK
und Herrn Privatdozent Dr. M. KNEDEL für
die freundliche Überlassung des Themas, des
Institutmaterials und die Unterstützung
bei der Abfassung der Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn
Dr. A. FATEH-MOGHADAM für die Hilfe und
vielseitige Anregung bei der Arbeit.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 28. 11. 1941 als Sohn des Amtsgerichtsrates Gerhard Mensing als zweites Kind von fünf Geschwistern in Bad Wildungen im Landkreis Waldeck geboren.

Ich besuchte die Volksschule und das Realgymnasium in Bad Wildungen bis zum Abitur im Jahre 1962
- die letzten Jahre im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig -.

Seit dem Sommersemester 1963 habe ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München Medizin studiert und legte im Wintersemester 1963/64 das Vorphysikum, im Wintersemester 1965/66 das Physikum an der hiesigen Universität ab.
Im Wintersemester 1969/70 beendete ich mein Studium hier in München mit dem Staatsexamen.

